Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIĆ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN
L. TELEKY NEW YORK
H. ZANGGER † ZÜRICH

15. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT

MIT 30 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 17. SEPTEMBER 1957)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 26.60

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

oder *Dr. Ludwig Teleky, 96 Walsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

15. Band — **Inhaltsverzeichnis** — **6. (Schluß-)Heft**

Baader, E. W., Ludwig Teleky 85 Jahre. Mit 2 Textabbildungen 539

Weist, H. J., Toxischer Parkinsonismus mit Quarelli-Syndrom und cardiovasculären Schädigungen nach chronischer Schwefelkohlenstoff-Intoxikation 542

Michalová, C., und Z. Frýdl, Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und einiger humoraler Faktoren nach parenteraler Intoxikation des Kaninchens mit Schwefelkohlenstoff. Mit 2 Textabbildungen 553

Jungk, G., Leptospireninfektionen bei Kanalarbeitern 565

Srbová, J., und J. Teisinger, Über die Resorption des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure bei der peroralen Verabreichung zur Therapie der Bleivergiftung. Mit 3 Textabbildungen 572

Nebelung, W., Akute Vergiftung mit Dimethylsulfat 581

Otto, H., und F. Winter, Zur Frage der Silikosegefährdung von Porzellanunterglasurmalern. Mit 4 Textabbildungen 586

Worth, G., und E. Schiller, Wirkt Koksstaub gesundheitsschädigend? Mit 15 Textabbildungen 597

Diesfeld, H.-J., Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau. Mit 4 Textabbildungen 611

Autorenverzeichnis 638

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 539—541 (1957)

Ludwig Teleky 85 Jahre

Am 12. Juli 1957 beging Ludwig Teleky in New York seinen 85. Geburtstag. Mit Heinrich Zangger gründete er 1930 das Archiv

für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, dessen Verleger, Mitherausgeber und ständiger Mitarbeiterstab an diesem Lebensabschnitt seiner herzlich gedenken. Band 3, Seite 280—294, brachte zu seinem 60. Geburtstag die Liste seiner zahlreichen Arbeiten und Aufsätze. Sie hat sich seither noch beträchtlich vermehrt. Band 13 des Archivs (1954) wurde durch seine Beiträge „Nebel und Nebelkatastrophen" und „Pflanzenschutzmittel und Arbeitsschutz" bereichert. Ein im Springer-Verlag erschienenes Buch „Die Entwicklung der Gesundheitsfürsorge in Deutschland, England und USA" (1950) und sein Werk „Gewerbliche Vergiftungen" (1955) zeugen von dem großen Fachkönnen und der Lebenserfahrung des Autors.

Doch nicht nur seiner wissenschaftlichen Leistungen, mit denen TELEKY ein Lehrer für viele Generationen Arbeitsmediziner in aller Welt wurde, sei heute gedacht. Der Mensch TELEKY verdient nicht minder

Oberbürgermeister und Ratsherren der alten Hansestadt Hamm in Westfalen, jetzt Eingangshafen des Ruhrgebietes und Sitz großer Steinkohlenzechen und Drahtwerke, haben einstimmig beschlossen, der an der Südseite des Knappschafts-Krankenhauses Hamm neu errichteten Straße den Namen

„Ludwig-Teleky-Straße"

zu geben. Dieser Beschluß des Hauptausschusses der Stadtvertretung soll das Gedächtnis an die großen Leistungen von Ludwig Teleky auf dem Gebiet des Arbeitsschutzes, der Sozialhygiene und Gewerbemedizin für immer bewahren und soll dem verdienstvollen Nestor der deutschen Arbeitsmedizin die Dankbarkeit der deutschen Arbeiterschaft anläßlich seines 80. Geburtstages öffentlich zum Ausdruck bringen.

die große Verehrung, die er überall genießt. Seine Genauigkeit und seine allem äußeren Schein abholde Art, die nur für ehrliche Arbeit Sinn hat und mit einer unbestechlichen Kritik verbunden ist, machte ihn bei seinen amtlichen Betriebsbesichtigungen oft gefürchtet. Aber die Früchte derselben waren seine Lehrbücher, Arbeiten und Vorträge, die so vielen zugute kamen. Typisch für seine Pflichtauffassung war seine Anordnung, ihn von jeder akuten Kohlenoxyd-Vergiftung in seinem Amtssitz Düsseldorf

sofort zu benachrichtigen, zu der er dann als damals schon 60jähriger auf seinem Fahrrad stets persönlich erschien, um die entscheidenden ersten Feststellungen über die Umstände des Eintritts der Vergiftung selbst zu treffen und sich über die zweckmäßige Therapie des Erkrankten zu vergewissern. Die Unbedingtheit, mit der er sein Leben der Arbeitsmedizin widmete, wurde zugleich mit einer kompromißlosen Treue zur deutschen Kultur von ihm verbunden, der er trotz aller Wechselfälle des deutschen und seines eigenen Schicksals fest verbunden blieb. In den Hungerjahren der 2. Nachkriegszeit nahmen viele Carepakete des Ehepaares Teleky den Weg über den Ozean zu seinen deutschen und österreichischen Freunden. Aber auch in der Heimat wurde das Wirken Telekys niemals vergessen. Das zeigte die Einladung seiner Freunde im Jahre seines 80. Geburtstages zum II. österreichischen Kongreß für Arbeitsmedizin in seiner Heimatstadt Wien. Damals verlieh ihm auch der Bundespräsident das Große Verdienstkreuz der Bundesrepublik Deutschland und die im westdeutschen Industriegebiet liegende alte Hansestadt Hamm benannte ihm zu Ehren die „Ludwig-Teleky-Straße".

Möge es dem Jubilar vergönnt sein, am XIII. internationalen Kongreß für Arbeitsmedizin, der 1960 in New York tagt, recht viele seiner alten Freunde und Verehrer, zu denen sich auch der Unterzeichnete rechnen darf, aus Deutschland, Österreich und vielen anderen europäischen Ländern in Gesundheit wiederzusehen.

E. W. Baader

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 542—552 (1957)

Aus der Betriebspoliklinik des Thüringischen Kunstfaserwerkes in Rudolstadt
(Chefarzt: Verdienter Arzt des Volkes Dr. W. Peiser)

Toxischer Parkinsonismus mit Quarelli-Syndrom und cardiovasculären Schädigungen nach chronischer Schwefelkohlenstoff-Intoxikation

Von

H. J. Weist, Rudolstadt

(Eingegangen am 8. März 1957)

Außer dem Morbus Parkinson (1817 vom Engländer Parkinson erstmalig beschrieben) oder der Paralysis agitans und dem postencephalitischen Parkinsonismus unterscheiden wir weitere symptomatische Parkinsonformen, z. B. den arteriosklerotischen und den senilen Parkinsonismus, dann einen solchen bei cerebralen Gefäß- und Herdprozessen (Lues, Tbc, Multiple Sklerose), den traumatischen Parkinsonismus und endlich den toxischen Parkinsonismus. Dieser ist verhältnismäßig selten und wird gelegentlich bei Kohlenoxyd-, Mangan-, Blei-, Quecksilber-, Schwefelkohlenstoff- und Barbitursäurevergiftungen beobachtet.

Im Rahmen dieser Mitteilung interessiert zunächst die allgemeine Frage über das Vorkommen von Parkinsonismus bei bzw. nach Schwefelkohlenstoff-Intoxikationen. Als Folge einer encephalotropen Wirkung durch Schwefelkohlenstoff kann es nicht nur zu Störungen im Bereich des pyramidalen, sondern auch des extrapyramidalen Systems kommen, so daß sich ein Krankheitsbild entwickelt, das dem des Parkinsonismus entweder sehr ähnelt oder gar vollständig gleicht.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich dabei um Veränderungen der großen basalen Hirnkerngebiete, vor allem im Bereich des Pallidums und des Corpus striatum (Nucleus caudatus + Putamen). Der italienische Arbeitsmediziner Quarelli hat dieses strio-pallidäre Syndrom bei CS_2-Arbeitern erstmalig beobachtet und beschrieben, so daß es seitdem nach ihm benannt wird. Von deutscher Seite hat Holstein diese Feststellung Quarellis durch eigene Untersuchungen an Ort und Stelle sowie weitere Beobachtungen bestätigen können und 1935 publiziert. So wies Holstein unter anderem darauf hin, daß Quarelli an seinem Untersuchungsgut von CS_2-Kranken 30% extrapyramidale Formen gesehen hat, wobei zu beachten ist, daß der erste Krankheitsfall bereits im Jahre 1928 in Budapest von ihm erwähnt wurde.

Ranelletti hat von 80 CS_2-Kranken bei 9% ein strio-pallidäres Syndrom beobachtet. Audo-Gianotti, ein Mitarbeiter Quarellis, sah bei Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen bei chronischer

CS_2-Intoxikation eine Atrophie der Nervenzellen und Dendriten sowie eine Proliferation der Neuroglia und der Mikroglia im Gehirn. Besonders deutlich waren diese Veränderungen in den an Lipoid reichen Kernen, wie im Pallidum, Neostriatum und der Substantia nigra. Außerdem stellte er eine Verringerung der Peroxydase bei CS_2-Einwirkung fest.

Beim Quarelli-Syndrom fällt zunächst ein Salbengesicht (glatte, fettigglänzende Haut) mit maskenstarren Gesichtszügen auf. Außer dieser Hypomimie oder Amimie besteht eine Hypokinesie, eine Erhöhung des Muskeltonus, die sich besonders im Steppergang zeigt, sowie Zitterbewegungen (statischer Tremor) und eine Hyperhidrosis. Die Sprache ist deutlich verlangsamt und häufig verwaschen, die Schrift verzittert, der Gang schwerfällig-stampfend, Romberg positiv; ferner bestehen Sensibilitätsstörungen, Reflexverminderungen bzw. -differenzen und ataktische sowie Koordinationsstörungen, hinzu kommen sekretorische, vasomotorische und trophische Dysregulationen. Gelegentlich werden auch torsions-dystonische oder choreatisch-athetotische Hyperkinesien beobachtet. Immer werden besonders im Anfang heftige und hartnäckige Kopfschmerzen angegeben, ferner klagen die Patienten über leichte Ermüdbarkeit der Muskulatur, besonders im Bereich der Arme und Beine; oft kommt es schließlich zu Bewußtseinsstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche oder sogar zu narkoleptischen Erscheinungen.

André und Stiernet wiesen darauf hin, daß schon nach 3monatiger Arbeit in einer Spinnerei bereits ein deutlicher Parkinsonismus durch Schwefelkohlenstoff zustande kommen kann. — Letzten Endes handelt es sich auch beim Quarelli-Syndrom um eine Encephalopathie mit bleibender neurotoxischer Veränderung bzw. um eine Organerkrankung im Anschluß an eine toxische Encephalose durch CS_2 im Sinne Borbélys, der das bekanntlich in den letzten Jahren bei der Erkennung und Behandlung der organischen Lösemittelvergiftungen allgemein herausgestellt hat.

Im folgenden soll über einen Fall von toxischem Parkinsonismus berichtet werden, der anamnestisch, symptomatologisch und nosologisch deswegen ebenso prägnant wie selten sein dürfte, als er außerdem cardiovasculäre Schädigungen aufweist.

Es handelt sich dabei um den 49jährigen Ofenmaurer bzw. Ofenpfleger ...h aus der Schwefelkohlenstoffabrik des Thüringischen Kunstfaserwerkes.

Familienanamnese. Vater des Patienten mit 66 Jahren angeblich an Herzschlag gestorben, sonst o. B.; insbesondere keine Nerven- oder Geisteskrankheiten und keine Berufskrankheiten.

Eigenanamnese. Als Kind Diphtherie, 1931 Gelbsucht, 1936 Bleivergiftung. 1950 Verdacht auf beginnende CS_2-Vergiftung, der aber nicht erhärtet werden konnte. Außerdem im selben Jahre Schmerzen in beiden Kniegelenken mit Knirschen und Knacken (Arthrosis deformans). 1954 Bartflechte. Sonst angeblich

nie ernstlich krank gewesen, keine Operationen, keine Verwundungen, keine Unfälle, keine Herz- und Nervenkrankheiten.

Berufsanamnese. Von 1922—1926 als Porzellanmaler gelernt. 1926—1936 in der Porzellanindustrie in Rudolstadt-Volkstedt vorwiegend als Porzellanmaler beschäftigt. Dabei mußte er häufig Bleiglasuren mischen (Einwirkung von Bleisilikat bzw. Bleioxyd). 1936 Erkrankung mit Brechreiz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Zahnfleischblutungen, hartnäckiger Stuhlverstopfung, heftigen kolikartigen Schmerzen im Leib. Im Gutachten der Medizinischen Universitätsklinik in Jena vom 10. 6. 36, wo der Patient aufgenommen und stationär behandelt wurde, hieß es: „Bei der klinischen Untersuchung konnten als sichere Bleivergiftungssymptome festgestellt werden: Zahnfleischentzündung, starke Krampfzustände im Magen und Dickdarm, erhebliche Porphyrinausscheidungen im Harn, sekundäre Blutarmut mit mäßiger Regenerationsfähigkeit zu neuer Blutbildung und Minderung der granulierten weißen Blutzellen" (Prof. Veil, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik und Oberarzt Dr. Sturm). In diesem Gutachten wurde zum Ausdruck gebracht, daß ...h in einem Betrieb, in dem bleihaltige Materialien zur Bearbeitung kommen, nicht mehr beschäftigt werden darf. Eine Versetzung in eine andere Arbeitsstätte wurde für notwendig erachtet. Von 1936 bis 1945 war dann ...h in verschiedenen anderen Berufen, meistens als Gelegenheitsarbeiter tätig. Seit 1945 ist ...h in der CS_2-Fabrik beschäftigt, und zwar war er zunächst Ofenmaurer. Im Laufe der Jahre habe er sich dann zum Spezialisten eines Ofenpflegers qualifiziert. Er sei einer der ersten Arbeiter gewesen, die den Betrieb nach 1945 wieder aufgebaut haben. Als Ofenpfleger an den Retorten des Ofenhauses habe er sich vorwiegend an den Stellen und in den Räumen aufhalten müssen, in dem höhere CS_2-Konzentrationen in der Luft vorherrschten. Meistens habe er mit Atemschutzmaske oder -filter gearbeitet.

Subjektive Klagen und Beschwerden bis zum Eintritt der Arbeitsunfähigkeit am 13. 7. 55. Seit 1954 allgemeine Abgeschlagenheit und schwere Beine, ferner Klagen über Kurzatmigkeit und zeitweise auftretende krampfartige Schmerzen in der Brust. Häufig Schweißausbrüche. Ferner bemerkte er ein zunehmendes Gliederzittern und Wackeln des Kopfes. Er zitterte oft mit der Hand so stark, daß er kaum noch schreiben könne; dazu habe er ein Gefühl, als schwanke der Kopf. Beim Gehen torkle er nach der rechten und linken Seite, auch liefen die anderen Menschen immer schneller als er. In geschlossenen Räumen, besonders im Kino oder Theater verspüre er plötzlich Unruhe, Unsicherheit und Angst. Die Merkfähigkeit und Konzentration habe nachgelassen, ebenso sei es schon seit Jahren mit der Libido und Potenz. Der Appetit und der Stuhlgang seien normal, es bestehe ein starkes Schlafbedürfnis.

Zu beachten ist, daß ...h wegen dieser Beschwerden nicht selbst in die Sprechstunde kam, sondern in einer diesbezüglichen Reihenuntersuchung am 11. 7. 55 von uns erfaßt wurde. Auf Grund der sehr glaubhaft vorgebrachten anamnestischen Angaben und Beschwerden und auf Grund des Befundes wurde der Patient damals sofort arbeitsunfähig geschrieben.

Befund vom 13. 7. 1955: 47jähriger, etwas adipöser Patient. Brillenträger. Größe. 1,69 m, Gewicht: 79,8 kg. Gesicht: gebräunt. Gesichtszüge und -ausdruck: etwas starr. Die Haut des Gesichtes ist fettigglänzend. Nervenaustrittspunkte des knöchernen Schädels: frei. Pupillen: mittelweit. Reaktion auf Licht und Konvergenz: beiderseits träge. Mundhöhle: Prothese oben, Teilprothese unten. Kein Bleisaum. Rachenring: o. B. Schilddrüse: nicht vergrößert. Thorax: klinisch und röntgenologisch o. B. RR: 140/90. Leib: Leber und Milz nicht vergrößert. Keine pathologischen Resistenzen, keine Druckschmerzhaftigkeit. Extremitäten:

beide Kniegelenke etwas verdickt, bei Bewegung derselben Knirschen und Knacken feststellbar. Keine Ödeme oder Varicen.

Neurologischer Status. Cornealreflex: =(+), Würgreflex: =(+), Graefe: = (+), Radius-Periost-Reflex: = +, Trizepssehnenreflex: = +, Bauchdeckenreflexe: = 0, Kremasterreflexe: = (+), Patellarsehnenreflexe: = (+), Achillessehnenreflexe: = (+), Fußsohlenreflexe: = +, Babinski: +, links mehr als rechts. Oppenheim, Gordon, Rossolimo: = 0. Romberg: +, starker Tremor der Hände, jedoch kein Oppositionstremor der Daumen, Tremor des Kopfes (Schütteltremor), Lid- und Zungenflattern. Sensibilität und Tiefensensibilität: intakt. Keine Astereognosie, jedoch leichte Adiadochokinese. Schriftprobe: starke Verzitterung der Schriftzüge. Haut der Hände und Füße: feucht und kühl. Dermographismus: ++. Gang: schwerfällig und unbeholfen, leichter Steppergang. Der Blind- und Rückwärtsgang zeigt deutliche Kurven und seitliche Abweichungen. Pro-, Lateral- und Retropulsion. Einbeiniges Stehen: sehr unsicher. Drehen auf der Ferse: kann nicht ausgeführt werden. Koordination: Finger/Finger-Versuch und Finger/Nasen-Versuch: unsicher; es wird meist vorbeigezeigt. Dabei Intentionstremor. Knie/Hacken-Versuch jedoch ziemlich sicher. Die Bewegungen des Patienten sind sehr verlangsamt, erhöhter Tonus der Muskulatur. Ebenso ist die Sprache verlangsamt, oft stockend und etwas verwaschen. Psychisch: etwas gehemmt und depressiv. Keine Intelligenzdefekte. Röntgen: Brustorgane regelrecht. EKG: regelrecht. Blutbild: Hb 94%, Erythro 5,1 Mill., FI 0,94, Leuko 9400, Eosin 2%, Stab 4%, Segm 45%, Lympho 44%, Mono 5%. BSG nach WESTERGREEN: 2/7 mm. Weltmannsches Koagulationsband: 0,2‰ (7), Cadmium-Sulfat-Reaktion: 0. Formolgelreaktion: 0. Wa.R.: 0, Meinicke: 0, Citochol: 0, Harn: hellgelb, klar. Eiweiß: 0, Zucker: 0, Sed.: Oxalate (+), sonst o. B.

Das Vorliegen einer organischen Hirnschädigung nach CS_2-Intoxikation wurde sowohl vom Institut für Arbeitshygiene und der Universitäts-Nervenklinik in Jena bestätigt und das Leiden bei ...h auch versicherungsrechtlich als Berufskrankheit anerkannt. Von neurologischer Seite wurde die Erwerbsminderung auf 50% eingeschätzt, von arbeitsmedizinischer Seite insgesamt auf 100%.

Trotz vielseitiger und intensiver therapeutischer Maßnahmen mit Cortiron sowie Vitamin B_6, Vitamin B-Komplex und Vitamin C-Präparaten, Sedativa, Tonica, Bädern mit Ganzmassagen und Übungsbehandlungen verlief das Krankheitsbild progredient. Der Patient klagte vor allem im Winterhalbjahr 1955/56 über große Schwäche in den Beinen, allgemeines Zittern, ferner über heftige neuralgische Sensationen im Bereich des Gesichts und Gehirnschädels sowie über vasomotorische Störungen, d. h. besonders starke Hitzewallungen, Schwindel und lästiges Schwitzen. So fiel zu jener Zeit auch der sog. Kretzschmersche Bückversuch bei ...h stark positiv aus. Der Tremor des Kopfes und der Hände bekam jetzt zeitweise einen ticartigen, manchmal sogar choreatisch-athetotischen Charakter. Das Knöpfen war dem Patienten nur noch unter großen Schwierigkeiten möglich, und das Schreiben konnte infolge des starken Händetremors praktisch gar nicht mehr ausgeführt werden. Hinzu kamen im weiteren Verlauf pectanginöse Beschwerden, die besonders in den Nächten auftraten.

Am 26. März 1956 zeigte die Thoraxdurchleuchtung folgenden Befund: Zwerchfellhochstand, mäßig verschieblich. Gefäßband etwas überaltersgemäß verbreitert und sklerotisiert. Herz 1 Querfinger nach links verbreitert mit Fettbürzel an der Spitze, etwas oberflächliche Aktion. Hili nicht gestaut. Lungen und Spitzen frei. Röntgendiagnose: Aortensklerose mit entsprechendem Herzen. Das EKG zeigte einen normalen Stromkurvenverlauf. Neurologisch waren im Frühjahr 1956 rechts deutliche positive Pyramidenzeichen, links angedeutete Pyramidenzeichen

nachweisbar. Ferner wurde eine Ataxie der Arm- und Beinbewegungen und ein manifester grobschlägiger Tremor des Kopfes und der Hände festgestellt.

Auf Veranlassung der Universitäts-Nervenklinik und des Instituts für Arbeitshygiene in Jena wurde der Patient zu einer Erholungs- und Badekur nach Bad Liebenstein unter Aufsicht des dortigen Neurologen, Prof. Dr. Seige, verschickt, der sich eine weitere klinische Behandlung im dortigen Krankenhaus anschloß. Die Badekur wurde vornehmlich mit Sprudelbädern durchgeführt. Außerdem erhielt ...h Ganzmassagen, später Injektionen mit Vitamin B_1, Vitamin B_{12} und Jenacain. Gegen das Zittern wurde mit guter Wirkung Parkopan gegeben. Bei der Entlassung am 18. 7. 56 konnte eine Besserung sowohl des objektiven Befundes als auch der subjektiven Beschwerden konstatiert werden.

Es wurde der Vorschlag einer versuchsweisen Wiederaufnahme leichter Arbeit gemacht (als Wächter in einem Jugendlager). Dieser Versuch mißlang, denn allein die zweistündige Fahrt mit dem Auto nach dort genügte, um bei ...h ein anhaltendes Erbrechen mit heftigen Schwindelzuständen zu erzeugen, so daß er gar nicht eingesetzt werden konnte und die Rückfahrt angetreten werden mußte.

Der Patient mußte zu Hause strenge Ruhe einhalten und eine von unserer Seite veranlaßte und durchgeführte Tablettenkur mit Rodipal kombiniert mit Pyridoxin-Injektionen (Vitamin B_6) brachte den Patienten subjektiv nur geringe Besserung.

Im Oktober 1956 begannen wir schließlich, nachdem auch ein therapeutischer Versuch mit dem Präparat Homburg 680 fehlgeschlagen war, mit der Verabfolgung des Artane, ein Medikament, das zu den synthetischen Spasmolytica gehört und das besonders in den USA und in Deutschland sehr verbreitet ist. Auch in unserem Falle konnten wir mit diesem Präparat eine positive Wirkung erzielen, indem besonders der Rigor, die Hypokinesie und der Tremor der Hände sich auffallend besserten. Ebenso wurde der Patient psychisch gelöster. Wir begannen mit 2mal 1 mg je Tag und steigerten allmählich bis zu 16 mg, um dann wieder zurückzugehen bis zu einer durchschnittlichen Erhaltungsdosis von täglich 6—10 mg. Nach einer etwa 6wöchigen Pause, während der sich der Pateint subjektiv relativ wohl fühlte, wurde das Präparat erneut gegeben, in einer Dosis von täglich 6 mg, verteilt auf 3 Einzeldosen. Nebenerscheinungen wurden außer gelegentlichen Sehstörungen, die aber bald wieder verschwanden, nicht angegeben. In diesem Zusammenhang erschien es mir von Wichtigkeit, bei dem Patienten einen eingehenden ophthalmologischen Befund erheben zu lassen (Dr. Wolf, Rudolstadt):

Visus-Ferne rechts —6,5 D. = 5/4; links —6,5 D. = 5/4;
Visus-Nähe rechts —4,0 D. = 0,3/0,4; links —4,0 D. = 0,3/0,4.

Hornhaut, Vorderkammer, Iris: o. B. Linse: beiderseits feinste punktförmige Trübungen. Glaskörper: vereinzelte flottierende Trübungen. Fundi: die rechte Papille insgesamt blasser als die linke. Beiderseits: Arterien eng, Arteriolen verlaufen gestreckt (Myopie). Venen: ohne pathologische Veränderung. Keine Kreuzungsphänomene. Leider war es aus technischen Gründen nicht möglich, bei ...h den Retinalarteriendruck zu messen, der ja nach den Beobachtungen von Nunziante Cesàro bei CS_2-Arbeitern erhöht ist (140—170 mm gegenüber 70—90 mm bei normalen Verhältnissen).

Im weiteren Verlauf machte ...h im Dezember 1956 interkurrent eine Thrombophlebitis des linkes Unterarmes durch, die jedoch nach entsprechender Behandlung wieder abklang. Da wir uns bezüglich der Therapie bei ...h von vornherein darüber im klaren waren, daß die Behandlung eines Parkinsonismus keinesfalls nur medikamentös, sondern auch mit physikalischen und vor allem psychischen Methoden erfolgen muß, wenn man überhaupt zu einem therapeutischen Erfolg kommen will, so haben wir auch in unserem Falle danach verfahren. Unter Verzicht auf eine

große Psychoanalyse und Psychotherapie haben wir vielmehr versucht, dem Patienten eine entsprechende psychotherapeutische Führung und Förderung zuteil werden zu lassen. Wir erreichten, daß zahlreiche Verstimmungen, Spannungen oder Ängste und Befürchtungen des Patienten zerstreut werden konnten. Das erforderte natürlich sehr viel Zeit und Geduld, jedoch war die aufgebrachte Mühe lohnenswert, weil es uns gelang, durch die Beschäftigung mit seiner Krankheit und das Eingehen auf seine Nöte ihn doch allmählich zu einer klaren und positiven Einstellung seinem Krankheitsgeschehen gegenüber zu bringen. So erlebte der Patient auch psychotherapeutisch eine Erleichterung und Befreiung. Allerdings muß ausdrücklich betont werden, daß der intelligente Patient immer eine sehr hohe Arbeitsmoral hatte und ein fleißiger und strebsamer Mensch von offenem und tadellosem Charakter war und noch ist, der sogar versuchte, seine Beschwerden immer noch zu bagatellisieren und fern war von jedem rentenneurotischen Begehren. Im Gegenteil drängte er häufig genug auf Arbeitsbeginn, sah aber letzten Endes dann doch ein, daß es nicht ging.

Die physikalische Behandlung bei ...h erstreckte sich auf Lockerungs-, Schwing-, Ataxie- und Koordinationsübungen zusammen mit aktiven und passiven Bewegungsübungen, daneben Ganzmassagen, Wärmeapplikationen und Bädern.

Wir konnten auch durch diese Maßnahmen einen stimulierenden Effekt erzielen. Im Januar 1957 wurde eine leichte Besserung im neurologischen Befund festgestellt, besonders auch hinsichtlich des Ganges, der Koordination, der Sprache und der Schrift.

Jedoch zeigte der Durchleuchtungsbefund der Thoraxorgane vom 25. 2. 57 eine Linkshypertrophie des Herzens bei mäßiger Aortensklerose. Hili und Lungen: regelrecht. Während die EKG-Befunde von 1954, 1955 und 1956 immer regelrecht waren, sagte der letzte vom 23. 2. 57 folgendes aus: Überleitungszeit zeigt größtenteils auf 0,2 verbreitert, relativ kleine Kammerausschläge in Abt. I und II positiv, in Abt. III negativ. Diagnose: Linkshypertrophie bei intraventriculärer Leitungsstörung. Coronargefäße nach dem EKG noch relativ gut.

Wir entschlossen uns nun mit Einwilligung des Patienten zu einem zweiten Arbeitsversuch (leichte Halbtagsbeschäftigung bei vorwiegend sitzender Tätigkeit), der jedoch leider nach kurzer Zeit ebenfalls wieder aufgegeben werden mußte. Es kam nämlich erneut zu beträchtlichen Gangstörungen, wobei öfter starkes Schwanken auftrat, so daß er sich festhalten mußte. Wie er selbst angab, hätten alle Menschen im Betrieb nach ihm hingesehen, wie schlecht er laufen könne und sich immer festhalten müsse. Bei dieser Versagenssituation, die ihn körperlich wie seelisch stark mitgenommen hat, mußte er schließlich selbst einsehen, daß trotz seines großen Arbeitswunsches es ihm unmöglich sei, mit vielen Menschen zusammen zu sein und ein gewisses Arbeitstempo durchzuhalten. „Am liebsten ginge er allein mit seinem Hunde im Walde spazieren, weil es ihm furchtbar sei, wenn ihn alle Leute ansähen, da er so schlecht gehen könne."

In letzter Zeit klagte er wieder über zunehmende Luftnot und erhebliche krampfartige Schmerzen über der linken Brust mit häufigem Beklemmungsgefühl.

Der Patient wurde im März 1957 erneut zu einer Nachuntersuchung und Nachbegutachtung in das Institut für Arbeitshygiene Jena (Prof. Dr. Ehrhardt) eingewiesen. Dort wurden außerdem fachärztliche Zusatzgutachten der Universitäts-Nervenklinik, HNO-Klinik und Augenklinik erstattet. Die subjektive Verschlechterung entsprach auch den objektiven Befunden. Auffallend waren und sind auch jetzt außer den Gang- und Koordinationsstörungen eine allgemeine Reflexverminderung, oft sogar Areflexie, dann Pyramidenzeichen sowie deutlich ausgeprägte Pro-, Lateral- und Retropulsionen. Beim Übergang vom Sitzen zum Stehen muß

er sich festhalten und erst eine neue Gleichgewichtslage suchen, um nicht nach hinten überzukippen. Das Gesicht ist wieder leicht maskenhaft und starr. Besonders bei der Unterhaltung fällt der sich ständig steigernde Tremor des Kopfes und der Arme auf, der ziemlich grob ist. Dabei ist aber zu beachten, daß sich der Patient jedesmal große Mühe gibt, ruhig und konzentriert zu sein. Im Gespräch mit dem Patienten wird eine Weitschweifigkeit und Umständlichkeit bemerkt. Die Sprache ist verwaschen und zeigt einen skandierenden Charakter. Die Intelligenz ist nicht beeinträchtigt.

Wichtig ist, daß auch die Jenenser Gutachten darauf hinweisen, daß bei ...h eine Linksverbreiterung des Herzens besteht. 2. Mitralton unrein, Aktion regelmäßig. RR in Ruhe: 135/90. Die letzte Röntgenaufnahme der Thoraxorgane vom April 1957 ergab folgendes: kein Anhalt für frischen Infiltrativprozeß. Zwerchfelle etwas hochgedrängt, Herz breitbasig aufliegend, Taille verstrichen, Gefäßband breit. EKG vom April 1957: Linkspositionstyp mit Verdacht auf Restzustand nach Hinterwandinfarkt.

Im Zusatzgutachten der Universitäts-Nervenklinik Jena vom März 1957 wird wie im Vorgutachten eine Erwerbsminderung von 50% neurologisch-psychiatrischerseits für die organische Hirnschädigung nach Schwefelkohlenstoff-Intoxikation angenommen. Von augenärztlicher Seite konnte keine Erwerbsminderung festgestellt werden, von der HNO-Klinik eine solche von 20%. Dabei handelt es sich aber um eine Erwerbsminderung aus Anlaß berufsfremder, schicksalhafter Leiden.

In der abschließenden Gesamtbeurteilung des Instituts für Arbeitshygiene in Jena wurde darauf hingewiesen, daß die anerkannte Berufskrankheit zur Zeit völlige Invalidität bei dem Versicherten bedingt hat (vom arbeitsmedizinischen Standpunkt 70% Erwerbsminderung).

Es wird eine Nachuntersuchung nicht vor Ablauf von 2 Jahren vorgeschlagen. Wir erachten es nun für richtig und zweckmäßig, den Patienten in eine Heil- und Pflegeanstalt für Parkinsonismus-Kranke zur Spezialbehandlung und weiteren Betreuung zu überweisen.

Epikrise. Die Epikrise unseres beobachteten Falles wird durch die wichtige Tatsache bestimmt, daß der Patient während seines Berufslebens 10 Jahre lang der ständigen Einwirkung von Schwefelkohlenstoff am Arbeitsplatz ausgesetzt war. Nachdem durch genaue Explorationen, Anamnese, Arbeitsplatzstudien, Befund sowie Krankheitsverlauf diagnostisch und differentialdiagnostisch andere Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten, war es klar, daß es sich bei ...h nur um eine gewerbliche Intoxikation handeln konnte. Ein Zusammenhang zwischen der früheren Bleiexposition und dem derzeitigen Erkrankungszustand ist abzulehnen und besteht schon deswegen nicht, weil die zeitliche Differenz viel zu groß ist.

1945 aber trat ...h in die CS_2-Fabrik als Ofenmaurer ein. In den ersten 5 Jahren ging es dem Patienten gut, dann traten 1950 Beschwerden auf, die durch ihre Eigenart bereits für eine beginnende CS_2-Schädigung sprachen. Doch konnte eine sichere Diagnose nicht erhoben und gestellt werden. Auch ein prophylaktischer Arbeitsplatzwechsel unterblieb aus nicht ganz klaren Gründen. Auf alle Fälle war der Patient außerordentlich

ehrgeizig und wollte am Aufbau — wie er sich ausdrückte — weiter aktiv teilnehmen. Tatsächlich erhielt er auch dafür die verschiedensten Auszeichnungen. Nach einer etwa 3—4jährigen deutlichen Remission kam es dann im Sommer 1955 plötzlich zu den Erscheinungen, wie sie oben beschrieben wurden, und die eine sofortige Krankschreibung veranlaßten. Die Klagen, Symptome und Befunde, besonders hinsichtlich des Reflexbefundes (Reflexanomalien und -differenzen), des Ganges, der ataktischen und der Koordinationsstörungen, dann der hinzukommenden extrapyramidalen Symptome mit den Zeichen des Parkinsonismus, zusammen mit dem vorausgegangenen Berufsmilieu ließen an der Diagnose keinen Zweifel. Arbeitsmediziner und Neurologen waren sich darüber im klaren, daß es sich hier um eine schwere organische Hirnschädigung durch Schwefelkohlenstoff handelte (Encephalopathie).

Interessant und erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch der ophthalmologische Befund, bei dem enge Arterien und gestreckte Arteriolen gefunden wurden. Ob sie hier durch Gefäßspasmen bedingt sind oder durch die bei dem Patienten außerdem bestehende mittelgradige Myopie, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Es ist jedoch zu betonen, daß Nunziante Cesàro auch Gefäßspasmen bei CS_2-Vergiftungen und bei CS_2-Exponierten im Augenhintergrund gesehen und beschrieben hat. Leider konnten wir den Retinal-Arteriendruck bei ...h — wie bereits erwähnt — nicht messen. Jedenfalls waren diese Gefäßveränderungen bei unserem Patienten vorhanden, und man darf sie nicht übersehen. In das Gesamtbild der Gefäßveränderungen, die bei Schwefelkohlenstoff-Exponierten und -Kranken immer mehr beschrieben werden, könnte auch im Falle ...h noch der Umstand passen, daß bei den letzten Thoraxdurchleuchtungen eine überaltersgemäße mittelgradige Aortensklerose mit entsprechendem Herzen gefunden wurde. Hier hinein gehören zusammen mit den erheblichen pectanginösen Beschwerden des Patienten auch die letzten EKG-Befunde, die zunächst eine Linkshypertrophie mit ventriculärer Leitungsstörung und dann einen Linkspositionstyp mit Verdacht auf Restzustand nach Hinterwandinfarkt aufzeigten.

Man muß hier bedenken, daß Coronar-Beschwerden oder Coronarspasmen vor seiner Berufserkrankung bei dem Patienten nicht vorhanden waren, und daß auf der anderen Seite EKG- und Durchleuchtungsresultate zusammen mit den klinischen Befunden nicht immer einen absolut sicheren Rückschluß auf die Funktion der Coronargefäße bei schwefelkohlenstoffexponierten und -kranken Arbeitern erlauben.

Im übrigen sei hier darauf hingewiesen, daß Nunziante Cesàro beim Durchströmungsversuch am Froschherzen feststellte, daß Schwefelkohlenstoff in einer Verdünnung von 1:1000 die Kranzgefäße verengert

und in einer Verdünnung von 1:10000 allgemein gefäßverengernd wirkt. Die Wirkung wird durch Dihydroergotamin aufgehoben. Es handelt sich also um eine Reizung des Sympathicus.

In Übereinstimmung mit Lewey-Philadelphia, Vigliani und Cazzulo-Mailand macht Attinger auf Grund seiner eigenen Beobachtungen darauf aufmerksam, daß eine systematische Gefäßschädigung durch mehrjährige CS_2-Einwirkung als zweifellose Berufserkrankung zu bejahen ist, wobei Gehirn- oder Nierengefäße allein oder gleichzeitig betroffen werden, ebenfalls andere lebenswichtige Organe, also auch Aorta, Kranzgefäße usw. Attinger betont, daß die Entfernung aus der schädigenden Umgebung das Fortschreiten der Gefäßerkrankungen nicht aufzuhalten vermag.

Ich muß an dieser Stelle und in diesem Zusammenhang ausdrücklich auf diesbezügliche Beobachtungen hinweisen, die ich selbst seit etwa 2—3 Jahren bei unseren Schwefelkohlenstoff-Exponierten und -Kranken in zunehmendem Maße mache. Man hört immer wieder, besonders von schwefelkohlenstoffkranken Menschen, die vorher herz- und kreislaufgesund waren, hartnäckige Klagen und Beschwerden über Druck, Ziehen und krampfartige Schmerzen in der linken Brustseite. So konnte ich bei 4 Arbeitern, die 1956 an einer Schwefelkohlenstoffvergiftung im hiesigen Kombinat erkrankt waren, Angina pectoris-Anfälle auf Grund einer Coronarinsuffizienz diagnostizieren, die manchmal so heftig waren, daß sie schnellstens ärztliche Hilfe erheischten. Immer wieder wird beobachtet, daß diese Anfälle besonders nachts auftreten. Diese Beschwerden, die von durchaus glaubwürdigen Leuten vorgebracht werden, sind zwar nicht immer, aber häufig durch entsprechende klinische Untersuchungen mit den dazugehörigen Durchleuchtungs- und EKG-Befunden, Herz- und Kreislauffunktionsprüfungen (wie Schellong-Test usw.) erhärtet worden, aber nicht in allen Fällen waren die klinischen Befunde allein beweisend. Daß trotzdem Coronarspasmen vorliegen oder vorgelegen haben, davon konnte ich mich persönlich mehrmals überzeugen, denn es war augenscheinlich, wie die Leute in so einem Anfall verfielen, sich verfärbten und sich der Puls verschlechterte. Diese anginösen Beschwerden waren auch oft mit Atemnot und Schweißausbrüchen sowie Angstgefühl vergesellschaftet.

Auch schon in früheren Jahren sah ich Schwefelkohlenstoff-Kranke im Werk, die über pectanginöse Beschwerden klagten, aber wir maßen diesen Erscheinungen keinen besonderen Wert bei, weil wir nicht glauben konnten, daß CS_2 auch eine vasculotrop-toxische Wirkung entfaltet. Erst die Feststellung Attingers, Viglianis und die der übrigen italienischen arbeitsmedizinischen Schule zusammen mit meinen eigenen beobachteten vier schwefelkohlenstoffkranken Patienten vom Jahre

1956 und dem letzten hier beschriebenen Fall ...h (also insgesamt fünf sichere Fälle) gaben mir Veranlassung, das arbeitsmedizinische Schwefelkohlenstoffproblem von 2 Seiten zu betrachten und mich damit zu beschäftigen.

Wir werten jedenfalls auch im Falle ...h die beschriebenen Gefäßveränderungen und besonders seine Coronarbeschwerden zumindest als eine Folge der CS_2-Intoxikation und schließen uns damit der Auffassung Viglianis und Attingers an.

Zusammenfassung

Nach einleitenden pathognomonischen Bemerkungen über den toxischen Parkinsonismus wird ein solcher, selbst beobachteter Fall beschrieben, der im Anschluß an eine chronische Schwefelkohlenstoff-Intoxikation aufgetreten ist und sich nicht nur durch seine Prägnanz, sondern auch Rarität auszeichnen dürfte. Es schließt sich eine Epikrise an, bei der sowohl die neurotropen wie vasculotropen Eigenschaften von Schwefelkohlenstoff im Falle ...h hervorgehoben und diskutiert werden.

Zum Schluß darf ich Prof. Dr. Ehrhardt, dem Leiter des Instituts für Arbeitshygiene in Jena, Prof. Dr. Brednow, dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Jena, Prof. Dr. Seige, Bad Liebenstein, Dr. Goepel, Chefarzt des Kreiskrankenhauses Rudolstadt und dem Augenarzt Dr. Wolf, Rudolstadt für die freundliche Überlassung von Mitteilungen oder Befunden vielmals danken, ebenso Prof. Dr. Lemke, dem Leiter der Universitäts-Nervenklinik Jena für die Einsichtnahme in diesbezügliches Schrifttum und Prof. Dr. Holstein für seine freundliche Beratung.

Literatur

André, M. J., et P. Stiernet: Nouvelle observation de parkinsonisme sulfocarboné probable. Presse méd. **1950**, 437. — Attinger, E.: Chronische Schwefelkohlenstoff-Vergiftung unter dem Bild einer schweren Gefäßkrankheit. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 829. — Audo-Gianotti, G. B.: Med. Lav. **3**, 434 (1932). — Baader, E. W.: An Hirntumor erinnernde Vergiftungserscheinungen durch Schwefelkohlenstoff. Med. Klin. **1932** Nr 50. — Gewerbekrankheiten, S. 164. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954. — Borbély, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Bern: Huber 1946. — Hassler, R.: Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. V/3, Neurologie, S. 852ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — Holstein, E.: Das Quarelli-Syndrom bei gewerblicher Schwefelkohlenstoffvergiftung. Ärztl. Sachverst.ztg **1935**, H. 9. — Grundriß der Arbeitsmedizin, S. 216. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Keller, H.: Der Parkinsonismus und seine konservative Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **1956**, Nr. 50, 2054. — Koelsch, F.: Handbuch der Berufs-Krankheiten, Bd. 1, S. 490. Jena: Gustav Fischer 1935. — Lehmann, K. B., u. F. Flury: Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel, S. 229. Berlin: Springer 1938. — Lewey, F. H.: Zit. nach E. Attinger. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 829. — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, S. 202. Stuttgart: Georg

Thieme 1956. — Nunziante-Cesaro, A.: Sull'azione vasculotropa de solfuro di carbonio. Progrès méd. **9**, Nr 11 (1953). — Nunziante-Cesaro, A., e G. Carlevaro: Augenstörungen bei der beruflichen CS_2-Vergiftung. Fol. med. (Napoli) **36**, Nr 7 (1953). — Nunziante-Cesaro, A., E. Sipala e E. Zunini: Sul solfocarbonismo. Fol. med. (Napoli) **1952**, Nr 10. Dann weitere Arbeiten: Med. Lav. **43**, Nr 8—10 (1952). — Quarelli, G.: Contr. dell'italia al V. Congr. internaz. med. per gli infortuni del lavoro **2**, 803 (1929). — Med. Lav. **1930**, Nr 2, 58. — L'intossicazione professionale da solfuro di carbonio. Rassegna della previdenza soziale, Juni 1934. — Ranelletti, A.: Die berufliche Schwefelkohlenstoffvergiftung in Italien. Arch. Gewerbepath. **2**, 664 (1931). — Rodenacker, G.: Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung, 4. Aufl., S. 124. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1953. — Vigliani, E. C.: Med. Lav. **37**, 165. — Vigliani, E. C., e C. L. Cazzullo: Alterationi del sistema nervoso-centrale di origine vascolare nel Solfocarbonisme. Med. Lav. **41**, Nr 2 (1950). — Warnecke, F.: Die gewerbliche Schwefelkohlenstoffvergiftung. Arch. Gewerbepath. **11**, H. 2 (1942).

Dr. med. H. J. Weist, Betriebsarzt, Rudolstadt II/Thüringen, Friedrich-Engels-Str. 15

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 553—564 (1957)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag, Laboratorium für Pathophysiologie (Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und einiger humoraler Faktoren nach parenteraler Intoxikation des Kaninchens mit Schwefelkohlenstoff

Von

C. Michalová und Z. Frýdl, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Mai 1957)

Die pathophysiologische Analyse der Wirkung von neurotropen Giften ist stets eine schwierige Aufgabe. Bei dem mannigfaltigen klinischem Bilde ist es nicht leicht festzustellen, zu welchen Gebieten im zentralen Nervensystem (ZNS) die betreffenden Stoffe eine besondere Affinität zeigen, d. h. die Lokalisation und den Umfang der primären Schädigung festzusetzen. Die Analyse ist weiterhin dadurch kompliziert, daß es unter allen Umständen einerseits zur Störung der normalen Beziehungen zwischen verschiedenen Gebieten innerhalb des ZNS kommt, insbesondere der cortico-subcorticalen Beziehungen, und ferner zwischen dem ZNS und dem Komplex der vegetativ-humoralen Regulationsmechanismen.

Was die chronische Wirkung des Schwefelkohlenstoffes (CS_2) anbelangt, so werden im klinischem Bilde als charakteristische Zeichen oft extrapyramidale Störungen angeführt (Vyskočil 1953, Rejsek, Petráň, Teisinger u. a. 1948); gleichzeitig finden wir jedoch immer wieder Berichte über sehr verschiedentliche Wirkung des CS_2 auf das ZNS. Jus (1951), der 304 Arbeiter untersuchte, beschreibt psychiatrische Bilder vom Typus sowohl exogener, als auch endogener Psychosen. Rosencvit (1953) beschreibt vorwiegend periphere Störungen, sensitive und motorische Polyneuritiden. Vigliani (1950) nennt Encephalopathien, von denen er voraussetzt, daß sie angiospastischer Herkunft sind, da er oft gleichzeitig Hypertension und Nephrosklerosis vorfand. Garde u. a. (1953) referierten über einen Fall mit cerebellaren Symptomen — nach Ansicht des Autors, der mit Vigliani polemisiert — degenerativen, nicht vasculären Ursprungs. Ručinská (1954) fand lokale und zerstreute Läsionen in allen Gebieten des ZNS vor. Störungen seitens des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems beschreibt in einer übersichtlichen Arbeit auch Kazakjevič (1951).

Diesen diffusen Bildern entsprechen auch die durch morphologische Analyse festgestellten Befunde. In unserer (Fischer-Michalová 1956), ähnlich wie in einer Reihe anderer von uns darin zitierten Arbeiten, wurden an kleinen Laboratoriumstieren (Ratten, Meerschweinchen) diffus zerstreute Veränderungen im ganzen ZNS gefunden. Gut begrenzte Läsionen in den basalen Ganglien beschreibt, allerdings bei Affen, d. h. an einem differenzierten Gehirn, Richter (1945).

Arbeiten, die den Einfluß von CS_2 durch Methoden der bedingten Reflexe (b.R.) verfolgen, welche eine feinere Analyse der Dynamik der corticalen Prozesse ermöglichen, sind bisher selten. In unserer Arbeit (Michalová, Horváth 1956),

in welcher die höhere Nerventätigkeit bei Menschen untersucht wurde, gab es nur eine geringe Zahl CS_2-Intoxikationen; wir fanden ein Bild von corticaler Hemmung, verbunden mit einem motorisch-inerten Syndrom. Einen analogen Befund beschreiben bei Menschen Model und Čepkoj (1954). Horváth, Formánek (1954) und Formánek (1957) untersuchten mit Methoden der bedingten Reflexe lediglich den Einfluß von Grenzkonzentrationen für Zwecke der Industriehygiene.

Mit Rücksicht auf die wachsende Verwendung des CS_2 in der Industrie und insbesondere infolge der toxischen Wirkung niedriger Konzentrationen bei chronischer Exposition (Lazarev 1954, Patty 1952 u. a.) haben wir uns entschlossen, Veränderungen in der höheren Nerventätigkeit und einige vegetativ-humorale Indicatoren im Experiment am Kaninchen näher zu verfolgen.

Veränderungen in der höheren Nerventätigkeit wurden mit der Methode der bedingten Abwehrreflexe untersucht. Von den humoralen Faktoren wurde Ascorbinsäure, Cholesterol, Brenztraubensäure und O_2-Defizit untersucht. Bei der Wahl dieser Indicatoren sind wir aus den bei der Untersuchung von Menschen, die im Kontakt mit verschiedenen Industriegiften waren, gewonnenen Erfahrungen ausgegangen (Michalová-Hanusová 1956). Mit Rücksicht darauf, daß die biochemischen Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Versuchstieren vorgenommen werden müssen, haben wir unsere Untersuchungen mit einem parallelen Versuch ergänzt, über den an einer anderen Stelle (Bartoníček-Michalová) referiert werden wird.

Methodik

Der Versuch wurde an 8 Kaninchen (Weibchen, Alter bei Beginn des Versuches ungefähr 6 Monate) vorgenommen. Mit Rücksicht darauf, daß ein Tier etwa 2 Monate nach dem Beginn der Exposition umgekommen ist, bewerten wir die Ergebnisse bei 7 Tieren.

Die Kaninchen wurden parenteral vergiftet. Wir sind von den Angaben Caratalas (1953) ausgegangen und haben in Vorbereitungsversuchen als geeignete Dosis für länger dauernde Applikation 0,1 cm^3 reinen CS_2 je Dosis bestimmt. In der 2. Phase des Versuches wurde die Dosis auf 0,3 cm^3 erhöht. In einigen Fällen haben wir eine Dosis von 0,5 cm^3 verabreicht. Bartoníček (1957) verfolgte in unserem Laboratorium gleichzeitig die Verteilung und Elimination von CS_2 im Blut und einigen Organen bei dieser Art der Darreichung. Nachdem es sich zeigte, daß es im Verlauf der ersten Stunde zu einem heftigen Ansteigen des CS_2 im Blute kam und daß in der vierten Stunde das Niveau fast zu Null absank, wurde die Resorption des CS_2 durch den Zusatz von Öllösung verlangsamt. Weiterhin wurde die Art der Darreichung dahin modifiziert, daß ungefähr 10 min vor der Injektion eine 1%ige Lösung von Procain mit Adrenalin verabreicht wurde. Dadurch wurde die Schmerzhaftigkeit der Injektion ausgeschlossen und die Nekrotisierung des Gewebes verhindert.

Die höhere Nerventätigkeit wurde mit der Methode bedingter motorischer Abwehrreflexe untersucht. Der Versuch wurde in einer von einem von uns (Frýdl) konstruierten Kammer vorgenommen. Die Methode beruht darin, daß pneumatisch auf den Kymograph die Bewegung des Kaninchens übertragen wird auf dem Prinzip eines mit Metall-Leisten für elektrische Reizung versehenen beweglichen Bodens.

Die Bewegung des Bodens verbindet gleichzeitig elektrische Kontakte, welche die Ablesung der Latenzzeiten mittels elektrischen Sekundenmessers mit einer Genauigkeit von $^1/_{100}$ bzw. $^1/_{10}$ sec ermöglicht.

Als unbedingter Reflex wurde der elektrische Schlag eines Erregers verwendet. Für bessere Leitungsfähigkeit wurden die Pfoten des Kaninchens immer vor dem Versuch befeuchtet. Die individuelle Grenze der elektrischen Reizbarkeit bewegte sich von 25—40 V, nur in einem Fall erreichte sie 50 V.

Ein Stereotyp von b.R. wurden auf zwei positive und einen negativen Differenziationsreiz ausgearbeitet. Als erster positiver Reiz wurde der mäßig starke Ton einer Glocke, als 2. Ton H_1 aus dem Tongenerator verwendet. Als Differenziationsreiz wurde ein niedrigerer Ton (d_1) von einer schwächeren Intensität benützt. Die Verbindung des Sekundenmessers mit der Versuchsapparatur wurde dahin abgeändert, daß es zum automatischem Stillstand des Messers erst bei einer bestimmten Stärke der motorischen Reaktion kam, damit Störungen von seiten der sog. zwischensignalen, meist schwächeren Bewegungen, verhindert werden können.

Der unbedingte, elektrische Reiz wurde kurz, ungefähr 1 sec lang, wirken gelassen. Die Dauer der bedingten Reize war 7—8 sec. Um eine Neurotisierung der Versuchstiere zu verhindern, wurde eine Verstärkung (elektrische Reizung) nie vorgenommen, wenn es innerhalb von 7 sec zu einer positiven Reaktion kam, deren Intensität objektiv durch die Ausschaltung des Sekundenmessers registrierbar war. Die Differenzierung wurde zwecks schnellerer Ausarbeitung des Stereotyps auf sog. „scharfe Weise" ausgearbeitet, d. h. einige negative Impulse wurden öfters nacheinander angewandt.

Ascorbinsäure wurde mit der Dinitrophenylhydrazinmethode nach Roe und Kuther (1939) bestimmt.

Das Gesamtcholesterol wurde colorimetrisch auf Grund der Liebermann-Burchard-Reaktion (Hořej í 1953) bestimmt.

Die Brenztraubensäure wurde colometrisch über Dinitrophenylhydrazon (Hořej í 1953) verfolgt.

Sauerstoffdefizit wurde mittels jodometrischer Titration (Model 1941) bestimmt.

Ergebnisse

Der Versuch dauerte 10 Monate. Die erste Hälfte des Versuches wurde der Ausarbeitung des Stereotyps der b.R. gewidmet, in der zweiten wurde die Wirkung des CS_2 beobachtet.

Die Injektionen wurden jeden 2. Tag verabreicht. Die Versuche wurden gleichfalls jeden 2. Tag vorgenommen, in verschiedenen Abständen nach Verabreichung der Injektion.

Nach Ausarbeitung der b.R. wiesen 6 von 7 Versuchstieren ungefähr einen gleichen Typ der Reaktion auf. Zur Illustration führen wir als Beispiel Kaninchen Nr. 1 und Nr. 6 an. Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, kam es bald (zwischen dem 10.—15. Versuch) zu einer fast 100%igen Stabilisierung der b.R. auf beide positive Reize. Auch die Differenzierung begann sich in kurzer Zeit auszuarbeiten, schwankte jedoch und nur selten wurde sie hundertprozentig. Es handelte sich also um Tiere, die einen starken Erregungsprozeß und einen schwächeren Inhibitionsprozeß aufwiesen, was offensichtlich eine gewisse „Norm" der höhere Nerventätigkeit des Kaninchens darstellt. Anders reagierte nur

Kaninchen Nr. 5 (Abb. 1). Die b.R. auf die beiden positiven Reize wurden bald ausgearbeitet und blieben konstant (hundertprozentig!) während der ganzen Dauer des Versuches, d. h. monatelang. Hingegen war es nicht möglich, im Verlauf von den ersten 2 Monaten auch nur eine einzige richtige (adäquate), d. h. negative Reaktion auf die Differenziationsreize zu erreichen. Es handelte sich daher um ein Tier mit einem außer-

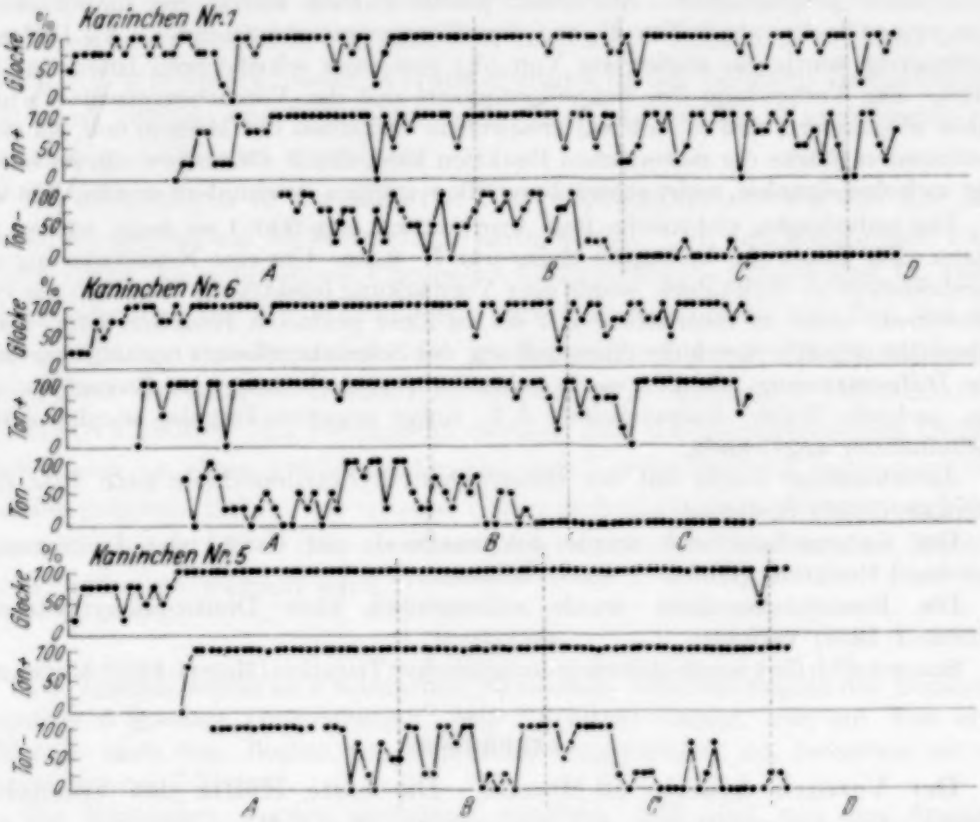

Abb. 1. Bedingte Reflexe (b.R.) in der Norm (*A*), in der zweiten (*B*), dritten (*C*) und vierten (*D*) Phase der Vergiftung. x = Versuchstage (jeder Punkt ist ein Versuchstag), y = Anzahl der richtigen Reaktionen in Prozent. (Positive b. R. verbessern sich in aufsteigender Tendenz, negative (differenzielle) in umgekehrter Richtung)

gewöhnlich starken Erregungsprozeß und einem schwachen Prozeß der Inhibition.

Veränderungen der höheren Nerventätigkeit nach Vergiftung. Die oben angeführten individuellen Unterschiede sind auch nach der Vergiftung sehr deutlich zum Vorschein gekommen.

Wird als erstes Kriterium *das Verhältnis von richtigen zu unrichtigen Reaktionen* auf positive Reize bewertet, dann kam es bei allen Tieren (außer Nr. 5) in der ersten Vergiftungsphase, nach der Dosis von 0,1 mg CS_2, zu wenig ausgeprägten Veränderungen (Abb. 1, B, Kaninchen Nr. 1 und 6). Nach der Dosis 0,3 (C) kam es zu einem beträchtlichen Schwanken der positiven b.R., mehr auf den zweiten, schwächeren Reiz.

Bei der Bewertung der Reaktionen auf den negativen Reiz waren die Veränderungen ausgeprägter. Bereits nach Dosen von 0,1 cm³ kam es zu einer Festigung der Differenzierung. Nach Einführung der Dosen von 0,3 cm³ wurde die Differenzierung fast dauernd hundertprozentig.

Beim Kaninchen Nr. 5 äußerte sich der Prozeß der Erregung mit derartiger Stärke, daß in den beiden Vergiftungsphasen die b.R. auf beide positive Reize absolut fest blieben und erst nach einer Verabfolgung der Dosis 0,5 cm³ kam es zu einer einzigen Störung des positiven b.R. Der Prozeß der Inhibition vertiefte sich auch bei diesem Kaninchen, richtige Differenzierungen zeigten sich öfters, erreichten jedoch eine gewisse Beständigkeit erst nach der Dosis von 0,3 cm³.

Tabelle 1

Kaninchen Nr.	Phase der CS_1-Vergiftung	X^2-Test		
		Glocke	Ton +	Ton —
1	I	$P < 1{,}00$	$P = 0{,}95—0{,}90$	$P < 0{,}01$
	II	$P < 1{,}00$	$P < 0{,}01$	$P < 0{,}01$
6	I	$P < 1{,}00$	$P > 1{,}00$	$P = 0{,}20—0{,}10$
	II	$P < 1{,}00$	$P > 1{,}00$	$P < 0{,}01$
5	I	$P = 1{,}00$	$P = 1{,}00$	$P < 0{,}01$
	II	$P = 1{,}00$	$P = 1{,}00$	$P < 0{,}01$
	III	$P < 1{,}00$	$P = 1{,}00$	$P < 0{,}01$

Statistische Signifikanz der Veränderung des Verhältnisses richtiger (adäquater) und unrichtiger (inadäquater) Reaktionen auf positive und negative Reize (positive praktisch unverändert, negative hohe Signifikanz).

Tabelle 1 erfaßt die statistische Bedeutsamkeit der erwähnten Verhältnisse mittels des X^2-Testes; wie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist die Bedeutung der Veränderungen auf positive Reize klein, während die Bedeutung der Veränderungen auf negative Reize beinahe in allen Fällen höchst signifikant ist ($P < 0{,}01$).

Früher und ausgeprägter als an der totalen Reaktion erwiesen sich die Veränderungen an den *Latenzzeiten*. In der Phase der Vergiftung, in der der oben angeführte grobe qualitative Indicator (das Verhältnis der richtigen zu unrichtigen Reaktionen) statistisch bei den positiven Reizen noch nicht zum Vorschein kam, enthüllte die Auswertung der Latenzzeiten ausgeprägte Veränderungen. Wie Abb. 2, angefertigt auf Grund der Verteilung der Latenzzeiten der b.R. auf die beiden positiven Reize (stets in 10 Versuchen) zeigt, kam es bereits in der ersten Phase der Vergiftung, d. h. nach der Dosis von 0,1 cm³, bei allen Tieren (einschließlich des Kaninchens Nr. 5!) zu einer auffallenden Verlängerung der Latenzzeiten. Bei der statistischen Verarbeitung mit Hilfe des Fastingertestes (Tabelle 2) zeigte es sich, daß die Unterschiede schon in

dieser Phase höchst deutlich sind (P meist $< 0{,}01$). Nach größeren Dosen CS_2 werden diese Veränderungen noch größer. Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, kam es bei allen Tieren praktisch zum Verschwinden ihrer physiologischen Norm, welche sich zwischen 1—3 sec bewegte.

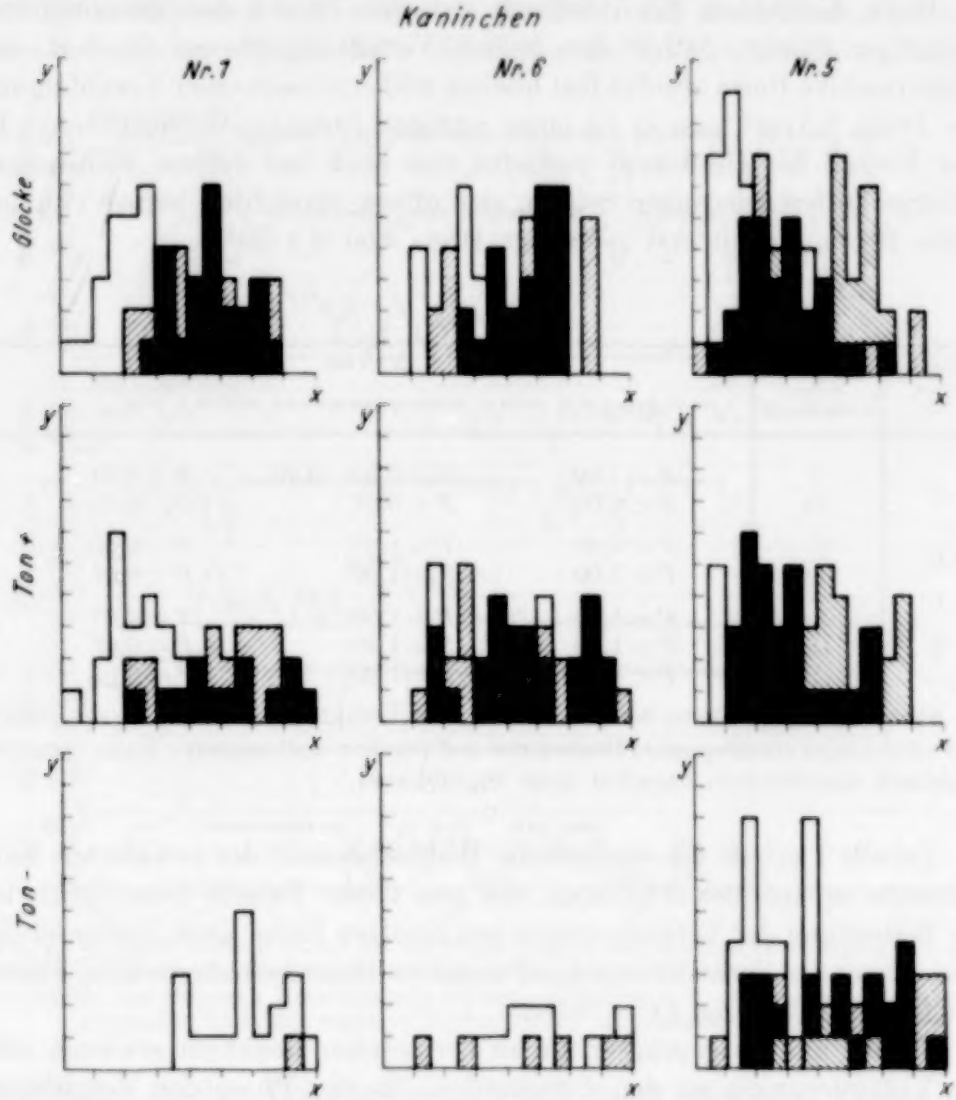

Abb. 2. Latenzperioden (L.P.) der positiven (Glocke, Ton +) und der negativen (Ton —) bedingten Reflexe in der Norm (A) und nach Intoxikation (B, C, D). x = L.P. in Sekunden, y = Anzahl der Reaktionen □ A ■ B ■ C ■ D

Die Latenzzeiten der positiven (undifferenzierten) Reaktionen auf negative Reize waren schon in der Norm länger als auf positive Reize (Abb. 2, Ton —), was von der beträchtlich feinen Fähigkeit der Differenzierung zeugt! Wie aus der Abbildung ersichtlich, verschwinden diese „fehlerhaften" Reaktionen nach der Vergiftung vollständig.

Die Stärke und Zahl der durch die bedingten Reize hervorgerufenen Bewegungen wurde am Kymogram gezählt und graphisch nach jedem Versuch erfaßt. Phasenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 2. *Die Verlängerung der Latenzzeiten der positiven bedingten Reflexe nach CS_2-Vergiftung (Häufigkeit und statistische Signifikanz)*

Kaninchen Nr.	Reize	Phase der CS_2-Vergiftung	Latenzperiode (sec) — 1		— 2		— 3		— 4		— 5		— 6		— 7		— 8			Statistische Signifikanz
1	Glocke	Norm	1	1	3	5	5	6	3	1	3	2	—	—	—	—	—	—	30	
		I	—	—	—	—	2	2	2	4	2	3	3	2	1	3	—	—	24	$P<0{,}01$
		II	—	—	—	—	—	1	4	1	3	6	2	2	3	1	—	—	23	$P<0{,}01$
	Ton +	Norm	1	—	2	6	3	4	3	2	1	—	—	—	—	1	—	—	23	
		I	—	—	—	—	2	2	1	—	—	3	2	3	3	3	1	—	20	$P<0{,}01$
		II	—	—	—	—	1	—	1	1	2	1	1	2	—	1	2	1	13	$P<0{,}01$
6	Glocke	Norm	—	—	4	1	3	6	3	4	2	—	3	3	—	—	—	—	29	
		I	—	—	—	2	4	2	1	4	1	5	1	1	—	5	—	—	26	$P>0{,}05$
		II	—	—	—	—	—	2	1	4	2	3	6	6	—	—	—	—	24	$P>0{,}01$
	Ton +	Norm	—	—	1	5	2	4	1	4	1	3	4	1	—	1	—	—	27	
		I	—	—	1	2	2	5	2	—	3	2	3	2	1	—	—	1	24	$P>0{,}05$
		II	—	—	—	3	1	—	2	4	3	3	2	—	2	3	2	—	25	$P>0{,}05$
5	Glocke	Norm	—	7	9	6	4	—	—	4	—	—	—	1	—	—	1	—	32	
		I	1	—	1	5	7	3	5	2	—	2	1	1	1	—	2	—	31	$P<0{,}05$
		II	—	1	2	5	5	3	5	2	3	1	1	—	1	—	—	—	29	$P<0{,}05$
		III	—	—	—	1	1	4	4	2	—	7	3	6	2	—	—	—	30	$P<0{,}01$
	Ton +	Norm	—	5	2	6	2	2	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	20	
		I	—	—	2	3	2	3	3	3	2	—	1	2	1	—	—	—	22	$P<0{,}01$
		I	—	—	3	6	5	3	5	1	1	1	1	3	—	—	—	—	29	$P<0{,}01$
		III	—	—	—	—	2	2	4	3	5	4	—	—	2	4	—	—	26	$P<0{,}01$

Bei der Verfolgung der bedingten Reflexe unmittelbar nach der Injektion von CS_2 oder später (innerhalb 24 Std) waren Unterschiede nicht sichtbar. Es handelte sich daher nicht um die akute Wirkung von CS_2.

Veränderungen auf dem vegetativ-humoralen Gebiete. Die Gewichtskurve wies keine Abweichungen auf, erst im letzten Monat des Versuches kam es bei allen Tieren zu einem rapiden Gewichtsrückgang.

Der Blutdruck, verfolgt mit der unblutigen Methode, war schon in der Norm schwankend (von 40 bis etwa 80), so daß Veränderungen nach der Vergiftung nicht gewertet werden können.

Schwankend ist auch das Niveau der Ascorbinsäure, der Brenztraubensäure und des Sauerstoffdefizits. Rückschlüsse können nur auf Grund eines größeren Materials gefaßt werden, was die Aufgabe einer anderen Arbeit (Bartoníček, Michalová) ist.

Ausgeprägt waren die Veränderungen des Cholesterolspiegels im Blute. Wie die Tabelle zeigt, stieg das gesamte Cholesterol in allen Fällen

Cholesterol am Anfang des Versuches	80	54	78	82	78	110
Cholesterol zum Schluß des Versuches	320	118	186	220	140	450

zum Schluß des Versuches gegenüber den Ausgangswerten mindestens um 100%, meistens noch mehr.

Diskussion

Die Störung der positiven b.R., die markante Verlängerung der Latenzzeiten und die Verbesserung der Differenzierungen, die bei allen Versuchstieren sichtbar ist, erlaubt den Rückschluß, daß es unter dem Einfluß des CS_2 in unserem Versuch zur Herabsetzung der Erregung und zur Vertiefung der Hemmung in der Dynamik der corticalen Prozesse kam. Vergleichen wir diesen Effekt mit den Bildern, die nach den meisten hemmend wirkenden toxischen Stoffen beschrieben werden, so fällt ein wesentlicher Unterschied auf. Wie z. B. Samoilová (1952) in ihrer übersichtlichen Arbeit anführt, in der sie über die Wirkung von mehr als 200 pharmakologischen und toxischen Stoffen referiert, kommt es fast immer in erster Reihe zur Störung des Prozesses der inneren Hemmung. Gleichzeitig erscheinen oft Phasenerscheinungen, spezifisch für die transliminäre Hemmung. Das von uns festgestellte Syndrom sieht vielmehr dem Bilde ähnlich, das zuerst Lebedinska nach Applikation von Urethan und Chlorhydrat (2 g je Klysma) beschrieb und das von I. P. Pavlov (1952) als die *narkotische Phase* der Inhibition bezeichnet wurde. Wie später Majorov (1948) eingehender berichtet, kam es in diesen Versuchen zur Schwächung der positiven b.R., ohne Störung der normalen Kräftebeziehungen (Fehlen von Phasenerscheinungen) und zur Erhaltung der Differenzierungsfähigkeit. Dem Begreifen der einigermaßen verblüffenden Tatsache, daß narkotisch und toxisch wirkende Stoffe — sei es nun vom Typus des Urethans oder Chloralhydrats oder Schwefelkohlenstoffes — eine Seite der corticalen Tätigkeit erhalten und sogar scheinbar „verbessern" können, ist es vielleicht möglich, sich im Lichte der Versuche von Vasiljev (1945) zu nähern. Nach Ausarbeitung einer Serie von bedingten Nahrungs- und Schutzreflexen bei Hunden zerstörte der Autor chirurgisch die vorderen und hinteren Teile des Hypothalamus. Nach Zerstörung des vorderen Teiles des Hypothalamus stellte sich eine schwere, irreversible Störung der gesamten corticalen Dynamik ein. Demgegenüber kam es nach dem chirurgischen Eingriff am hinteren Teil des Hypothalamus am 5. Tag nach der Operation zur Erneuerung aller b.R. und allmählich zu einer „genaueren und harmonischeren" bedingten Reflextätigkeit. Der Autor schließt daraus, daß ein tonisierender und regulierender Einfluß, den der Vorderteil des Hypothalamus auf den Cortex auszuüben scheint, sich nach der Ausschaltung des Hinterteiles, dessen Einfluß offenbar inhibitorisch ist, intensiver auswirken kann.

Es drängt sich die Vorstellung auf, daß eine Verminderung der Erregbarkeit, welche in unseren Versuchen unzweifelhaft weite Gebiete des motorischen Analysators ergriffen hat, vom Cortex über subcorticale, extrapyramidale Zentren nach den Gebieten des hinteren Hypothalamus ausstrahlt, mit welchen eine enge funktionelle Verbindung besteht. In

diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß Hess (1948) gleichfalls seine sog. ergotrope Zone in dieses Gebiet lokalisiert. Es ist nun vorstellbar, daß die in diesem Gebiet entstehende Hemmung nach den Gesetzen der Induktion eine Aktivierung des Gebietes des vorderen Hypothalamus hervorruft, welche den Tonus der corticalen Zellen erhöht. Auf diese Weise können negative Impulse, deren Reflexantwort nicht an einen normalen Zustand der Erregbarkeit im motorischen Gebiet gebunden ist, zentral vollkommener verarbeitet werden.

Induktive Wechselbeziehungen zwischen ergotropen und trophotropen Regionen im ZNS wurden von einem von uns (Michalová 1956) vom Standpunkt der Trophik im physiologischen Schlaf eingehender diskutiert.

Eine Reihe von Beobachtungen in unserem Versuche bestätigt die Annahme, daß es sich um Äußerungen einer vertieften zentralen Hemmung und nicht nur um passive Erscheinungen als Folge der erniedrigten Erregbarkeit handelt. Die Zwischensignalreaktionen sind normal erhalten und verschwinden erst nach einer Dosis von 0,5 cm^3; es kam auch vor, daß sich ein unruhiges, motorisch sogar erregtes Tier nach Erklingen des negativen Tonreizes beruhigte; nach negativen Reizen wurde weiters eine Verlängerung der Latenzzeiten auch der positiven Reaktionen registriert.

Wir zweifeln nicht daran, daß all diese Beziehungen äußerst komplex sind und daß die oben diskutierte Deutung nicht die einzig mögliche ist. Es handelt sich jedoch um ein relativ seltenes Syndrom, dessen Analogie mit den Erscheinungen der narkotischen Phase nicht übersehen werden kann. Die physiologische Grundlage der narkotischen Phase ist bisher nicht ganz geklärt. Pavlov selbst spricht davon, daß es schwierig ist, zu entscheiden, ob es sich um eine parallele oder eine vorangehende Phase gegenüber den anderen, sich im hypnotischen Zustand entwickelnden Phasen, handelt. Die Tatsache, daß sie am ausgeprägtesten nach Urethan und Chloralhydrat, welche als relativ wenig toxische narkotische Stoffe betrachtet werden, beschrieben wurde, und daß es in unserem Versuch zu einer gewissen selektiven Hemmungswirkung kam, erlaubt die Annahme, daß es sich um eine relativ weniger tiefe Veränderung handelt, als sie bei den meisten toxischen Stoffen beschrieben wird. Wie schon erwähnt, rufen fast alle hemmend wirkende Gifte diffuse, weit irradiierte Symptomenkomplexe hervor vom Typus der transliminären Hemmung, wobei es gleichzeitig zur Störung sowohl der positiven als auch der negativen b. R. kommt. Es ist natürlich klar, daß vom Standpunkt der Gesamtanpassung die massiv herabgesetzte Erregbarkeit in der motorischen Sphäre und das damit verbundene gestörte Gleichgewicht im vegetativ-humoralen Gebiete eine schwere Störung darstellt.

Es ist schwer, sich über die Ursachen zu äußern, welche den verschiedenen, in unserem Versuch festgestellten Charakter der CS_2-Wirkung erklären würden. Es handelt sich wahrscheinlich eher um physiologische Faktoren — vielleicht um eine gewisse Schutzfunktion der hämatoencephalen Barriere — als um physikalisch-chemische Faktoren [die mäßige Reaktivität des CS_2 im Vergleich zu anderen organischen Lösungsmitteln (Patty 1952) oder der niedrige Distributionskoeffizient (4,3) zwischen Luft und Blut]. Wie kurz in den Ergebnissen angeführt, kam es nämlich nach den gleichen Dosen in unserem Versuch zu degenerativen Veränderungen in der Leber. Mit diesen hängt wahrscheinlich die hohe Cholesterinämie zusammen, wie an einer anderen Stelle ausführlicher erwähnt werden wird (Bartoníček-Michalová).

Rückschlüsse für die menschliche Pathologie müssen beim CS_2 noch mit größerer Zurückhaltung als sonst gezogen werden, da es sich um einen Stoff mit großer Gattungsvariabilität handelt. Nachdem wir jedoch die Möglichkeit hatten, ein bestimmtes, gut analysierbares Bild zu verfolgen, kann mit der erwähnten Zurückhaltung gesagt werden, daß CS_2 eine primäre Affinität zum motorischen Gebiet aufweist. Es ist natürlich unstreitig, daß es außer den funktionell unmittelbar mit der Schädigung der motorischen Tätigkeit zusammenhängenden vegetativ humoralen Störungen zur Irradiation des Hemmungsprozesses auf die verschiedensten Gebiete des ZNS kommen kann. Es handelt sich namentlich um die enge Verbindung der corticalen und subcorticalen motorischen Regionen mit den hypothalamo-thalamischen Zentren, was auch durch zahlreiche anatomische Arbeiten bewiesen ist (Powell u. a. 1956). Bei verschiedener Intensität der toxischen Wirkung kann es auf diese Weise zu den mannigfaltigsten, oft diffusen klinischen Bildern kommen. Was die maniodepressiven Zustände anbelangt, die nach Vergiftung durch CS_2 beschrieben werden, muß neben der zentralvenösen Pathogenese auf die Anschauungen von Protopopov (1956) und seiner Schule aufmerksam gemacht werden, welche sich mit dieser Frage schon einige Jahrzehnte lang befaßt. Die Autoren nehmen an, daß eine toxische Pathogenese hepatischen Ursprungs erwogen werden müsse. Sie schreiben eine besondere Bedeutung den Stoffen von der Phenol-Kresol-Gruppe zu. Auf Grund unserer Erfahrungen kann bestätigt werden, daß eine viel größere Aufmerksamkeit dem organotoxischen Einfluß des CS_2, insbesondere seinem Einfluß auf die Leber, gewidmet werden müsse, als dies bisher der Fall war. In der uns zugänglichen Literatur haben wir wenig Hinweise in dieser Richtung gefunden.

Zum Schluß möchten wir noch erwähnen, daß unsere Befunde von einem bedeutenden Entwicklungsniveau der höheren Nerventätigkeit des Kaninchens zeugen, wie auch Berežna (1956) in einer diesem Thema besonders gewidmeten Studie betont. Das Kaninchen scheint daher

ein sehr geeignetes Versuchstier für das Studium der toxikologischen Fragen vom Standpunkt der höheren Nerventätigkeit zu sein.

Zusammenfassung

Nach Ausarbeitung eines Stereotyps von bedingten Reflexen auf zwei positive und einen negativen Reiz wurden 8 Kaninchen auf parenteralem Weg mit Schwefelkohlenstoff vergiftet (0,1 und 0,3 cm^3 pro dosi).

Die höhere Nerventätigkeit wurde mit der Methode der bedingten elektromotorischen Schutzreflexe in einer, auf dem Prinzip des beweglichen, mit Metall-Leisten für elektrische Reizung versehenen Bodens konstruierten Kammer, verfolgt.

Bei allen Kaninchen wurde eine Schädigung der positiven bedingten Reflexe, eine statistisch deutliche Verlängerung der Latenzzeiten der positiven Reaktionen und eine in der Mehrheit der Fälle 100%ige Festigung der Differenzierungen ermittelt.

Die pathophysiologische Grundlage dieses Syndroms wird als Ausdruck einer narkotischen Phase des Hemmungsprozesses diskutiert.

In der humoralen Sphäre wurde ein abnormer Anstieg (100—300%) des Cholesterolspiegels im Blut festgestellt.

Im pathologisch-anatomischen Bilde wurde eine Fettdegeneration der Leber gefunden.

Literatur

Bartoníček, V.: Distribuce sirouhlíku v celé krvi, mozku a nad ledvinkách v časovém průběhu při parenterální aplikaci u bílých krys. Prakt. Lék. **9**, 28—30 (1957). — Bartoníček, V., u. C. Michalová: Změny některých vegetativně humorálních faktorů při parenterální intoxikaci CS_2. (Im Druck.) — Berežnaja, N. M.: K voprosu ob izučenii vyššej nervnoj dějatelnosti u krolikov. Fiziol. Ž. AN URSR. **2**, 15—20 (1956). — Carratala, R., et D. Lambre: Étude expérimentale de l'intoxication par le sulfure de carbone. Arch. Mal profess. **14**, 438 (1953). — Fischer, J., u. C. Michalová: Sledování histologických změn v centrálním nervovém systému u krys a morčat po exposici sirouhlíku. Prakt. Lék. **8**, 16—19 (1956). — Formánek, J.: Vyšší nervová činnost krys během chronické exposice v nízkých koncentracích sirouhlíku. (Im Druck.) — Garde, A., F. Tolot et P. F. Gerard: Néurosyndrome cerébelleux par sulfo-carbonisme probable. Arch. Mal. profess. **14**, 67—69 (1953). — Hanusová, V., u. C. Michalová: Některé poznatky při vyšetřování vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u pracujících s olovem. Čas. lék. česk. **95**, 1409—1412 (1956). — Hess, W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel 1948. — Horváth, M., u. J. Formánek: Zkušenosti se zavedením standardního postupu vypracování podmíněných reflexů a použití zkoušek typových vlastností v. n. č. u krys pro účely průmyslové toxikologie. Prakt. Lék. **6**, 336—346 (1954). — Jus, A.: Obraz neuropsychiatryczny przewlekłego zatrucia CS_2. Medycina pracy **1**, 50—59 (1950). — Kazakevič, M. A.: K klinike chroničeskoj intoksikacii seronglerodem. Trudy AMN SSSR, Klinika i patologija profes. nejrointoksikacii. Moskva 1954. — Lazarev, N. V.: Vrednyje veščestva v promyšlennosti. Leningrad 1954. — Majorov, F. P.: Istoria učenija ob uslovnych refleksach. Moskva 1948. — Michalová, C.: Lečeníje bronch. astmy i nekotorych drugich zabolevanii periodičeskoj směnoj tormoženija i stimulirovanija

CNS. Ž. vyššej Nerv. **4**, 550—554 (1956). — Michalová, C., u. V. Hanusová: Některé poznatky při vyšetrování vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u pracujících s trichlorethylenem. Čas. lék. česk. **95**, 1167—1172 (1956). — Michalová, C., u. M. Horváth: Některé poznatky při komplexním vyšetření vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u průmyslových intoxikací. Čas. lék. česk. **95**, 1160—1167 (1956). — Model, L. M., u. L. P. Čepkoj: K voprosu o ranných simptomech intoksikacii malymi dozami serougleroda. Ž. vyššej Nerv. **4**, 157—165 (1954). — Patty, F.: Industrial hygiene and toxicology. London u. New York 1948. — Pavlov, J. P.: Sebr. spisy. IV. Praha 1952. — Powell, T. P. S., and W. M. Cowan: A study of thalamo-striate relations in the monkey. Brain **79**, 364—390 (1956). — Protopopov, V. P.: Značenije biochimi českich issledovanii dlja psichiatrii. Ž. Nevropat. **56**, 281—287 (1956). — Rejsek, K., V. Petrá , J. Teisinger u. B. Souček: Otravy sirouhlíkem v továrně na viskosové hedvábí. Čas. lék. česk. **86**, 937—939 (1948). — Richter, R.: Degeneration of basal ganglion in monkeys from chronic carbon disulfide posing. J. of Neuropath. **4**, 324 (1945). — Rosencvit, G. E.: K klinike i vitaminoterapii serouglerodnych polineuritov. Prakt. lék. **5**, 115 (1953). — Ručinska, Z.: Wczesne objawy kliniczne ze strony ukladu nerwowego v przewleklych zatruciach dwusiarzkiem wegla. Neurol., Neurochir., Psychiatr. pol. **4**, 483—491 (1954). — Samoilova, Z. G.: Vlijanije farmakol. i toxikol. veščestv. na usl. refl. dějatelnost. Ž. vyššej Nerv **2**, 258—288 (1952). — Vasiljev, M. F.: Vyššaja nervnaja dejatelnost a mežutočnyj mozg. AN-SSSR. Referáty naučno-issled.rabot z 1944 g. Moskva u. Leningrad 1945. — Vigliani, E., e C. L. Cazullo: Alterazioni del sistema nervoso centrale di origine vascolare nel solfocarbonismo. Med. Lav. **41**, 49—63 (1950). — Vyskočil, J.: Vliv organických rozpustidel na zdraví pracujících. Čas. lék. česk. **92**, 1100—1103 (1953).

Dr. C. Michalová und Z. Frýdl, Praha II, U Karlova 4 (CSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 563—571 (1957)

Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung
Berlin-Lichtenberg (Prof. Dr. Redetzky und Prof. Dr. Holstein)

Leptospireninfektionen bei Kanalarbeitern

Von
Gerhard Jungk, Berlin

(Eingegangen am 6. Mai 1957)

I

Der Entschädigungsanspruch eines Kanalbetriebsarbeiters wegen durchgemachter Hepatitis als Berufskrankheit veranlaßte uns, sich mit den bei dieser Berufsgruppe besonders zu erwartenden Erkrankungen zu befassen. Nach einer Darstellung von Anders, der die Westberliner Kanalarbeiter untersucht hatte, lag eine solche Krankheitshäufung nicht vor. Im Gegenteil bestand danach der Eindruck, daß diese Berufsgruppe über einen besonders guten Gesundheitszustand verfügt.

Das Ziel unserer Untersuchungen war, die bisherigen Befunde zu ergänzen und damit einen weiteren Beitrag zu diesem Thema zu liefern. Als wesentlichste infektiöse Erkrankung in diesem Berufszweig gelten die Leptospirosen, insbesondere die Weilsche Krankheit.

II

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf die 160 Ostberliner Kanalbetriebsarbeiter, die mit den Abwässern unmittelbar in Berührung kamen, während das technische Personal der Pumpstationen und die Rieselfeldarbeiter unberücksichtigt blieben[1]. Den Kanalbetriebsarbeitern obliegt die Reinigung des gesamten Leitungssystems vom Straßenabfluß bzw. Haus- oder Fabrikanschluß bis zu den Pumpstationen.

Enge Kanäle werden mit Bürsten gereinigt, die an einem Drahtseil durchgezogen werden. Größere, von einem Durchmesser über 90 cm an, begehbare Kanäle, läßt man durch sinnreich konstruierte Geräte reinigen, die sich durch Druck des dahinter gestauten Wassers langsam vorwärts schieben und dabei die am Boden abgesetzten Schwemmstoffe aufwirbeln, welche der Wasserstrom mitnimmt. Fester Sand und Schlamm müssen jedoch im Eimer geschaufelt und durch die auf die Straße mündenden Schächte entfernt werden.

Zweckmäßige Schutzkleidung und geeignete Reinigungsmöglichkeiten auf den einzelnen Betriebsstellen sollten eigentlich eine direkte Berührung mit den Abwässern ausschließen. Doch läßt sich häufig das Benetzen der Hände und teilweise auch des Gesichts mit Abwasser nicht

[1] An dieser Stelle sei Fräulein stud. med. Irmgard Wegener für ihre Hilfe besonders gedankt.

vermeiden. Es kann deshalb leicht eine Übertragung von Krankheitserregern entweder per os oder parenteral durch Rhagaden oder kleine Wunden stattfinden.

So können die zur Schutzkleidung gelieferten Handschuhe nicht ständig getragen werden, da sie z. B. beim Zusammensetzen der Reinigungsgeräte, die bei größeren Kanaldurchmessern zerlegt eingebracht werden, sehr hinderlich sind und das Feingefühl beeinträchtigen. Auch ist beim Hochziehen der mit Sand gefüllten Eimer ein Abtropfen auf den Untenstehenden trotz besonderer Blechschilde nicht zu vermeiden. Während der Arbeit unterwegs fehlt oft die Gelegenheit, die Hände für das Rauchen einer Zigarette gründlich zu säubern. Außerdem ist entweder von Natur aus oder auch durch den ständigen Umgang mit Abwässern der einzelne Kanalarbeiter hinsichtlich Verschmutzung bei der Arbeit nicht empfindlich. Es tritt jedenfalls nach kurzer Zeit eine Gewöhnung an die Umgebung ein, was die Vernachlässigung der Sicherheitsvorschriften begünstigt.

Wir suchten die Kanalarbeiter in ihren Betriebsstellen auf und erhoben die Anamnese; jedem Arbeiter wurde außerdem Venenblut entnommen. Das Hygienische Institut der Humboldt-Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. OESTERLE) übernahm die Untersuchung der Seren auf Typhus O, Typhus H, Paratyphus B, Flexner-, Shiga- und E-Ruhr und auf Bang. Herr Prof. Dr. KATHE, Direktor des Hygienischen Institutes der Universität Rostock hatte es übernommen, in seinem Leptospiren-Forschungslaboratorium den Nachweis auf spezifische Antikörper gegen Leptospiren durch die Agglutination-Lysis-Reaktion zu führen. Untersucht wurde auf L. icterohaemorrhagica, L. canicola, L. grippothyphosa, L. hebdomadis, L. pomona und L. Batavia.

III

Die Befragungen ergaben, daß die 160 Arbeiter, ausschließlich Männer, aus den verschiedensten Berufen stammten. Es waren durchaus nicht nur ungelernte Arbeitskräfte unter ihnen, sondern auch zahlreiche gelernte Arbeiter, aber auch ehemalige Handwerker und selbst Angestellte. 28 von ihnen waren bereits vor 1939 dort beschäftigt (durchschnittlich 31 Jahre), die übrigen arbeiteten erst seit 1945 und später im Kanalbetrieb (durchschnittlich 5 Jahre). Im allgemeinen fiel der gute Gesundheitszustand auf, die Zahl der Arbeitsunfähigen lag ständig weit unter dem Berliner Durchschnitt. Die Befragung nach einzelnen Erkrankungen, unter denen besonders die während des Kanalbetriebsdienstes durchgemachten interessierten, ergab folgendes (s. Tabelle 1).

Selbst wenn man berücksichtigt, daß eine einmalige Befragung nicht alle durchgemachten Krankheiten ans Licht bringt, ist der geringe Befall an Infektionskrankheiten bemerkenswert, besonders bei denen, die in diesem Beruf vermehrt erwartet werden können. Der Wert der Aufstellung wird jedoch dadurch herabgesetzt, daß die seit 1939 ausgeschiedenen Arbeiter, die $^5/_6$ der Belegschaft ausmachen, nicht mit erfaßt werden konnten. Die überwiegende Anzahl der Erkrankungen lag vor

Tabelle 1. *Erkrankungen bei 160 Kanalbetriebsarbeitern*

Erkrankungen	Polio	Würmer	Hautkrankheiten	Tbc	Ruhr	Typhus	Bruch	Ikterus	Magen, Galle	Furunkel	Operationen, Unfälle	Rheuma
Vor der Kanalarbeit .	0	0	2	2	3	6	6	9	14	17	45	58
Während der Kanalarbeit .	0	1	0	2	3	1	1	3	6	7	15	11
Gesamt	0	1	2	4	6	7	7	12	20	24	60	69
Gesamtanteil (%)	0	0,6	1,2	2,5	3,7	4,4	4,4	7,5	12,5	15,0	37,5	43,1

der jetzigen Tätigkeit, auch bei den Infektionskrankheiten. Auffällig war der starke Befall an Rheuma (43,1%), wobei diese Bezeichnung einen Sammelbegriff ohne nähere Differenzierung bedeutet. Die Anfälligkeit für dieses Leiden scheint bei dieser Berufsgruppe erhöht zu sein, was durch den Aufenthalt im Wasser und den häufigen Temperaturwechsel bedingt zu sein scheint.

Da sämtliche Männer im Kriege oder später mehrfach gegen Erkrankungen der *Typhus-Paratyphusgruppe* geimpft worden waren, konnte den Titerhöhen keine klinische Bedeutung zugemessen werden (Roemer).

Tabelle 2. *Agglutination von Seren bei 160 Kanalarbeitern auf Typhus, Paratyphus, Ruhr ab 1:400 positiv*

	Typhus H			Typhus O 1:400 Typhus H 1:400	R Flexner 1:400
	1:1600	1:800	1:400		
Personen	1	3	7	2	3

Anamnestisch wurde bei 2 Untersuchten, bei denen die Seren auf Ty H und O agglutinierten, eine länger dauernde fieberhafte Erkrankung vor 3 bzw. 5 Jahren festgestellt, die mit rheumatischen und Magen-Darmbeschwerden einhergegangen war und zu länger dauernder Arbeitsunfähigkeit geführt hatte. Es ist durchaus denkbar, daß diese Erkrankungen ambulant verlaufende nicht erkannte Typhuskrankheiten waren. Die Titerhöhe derjenigen 7 Arbeiter, die einen Typhus und die 6, die eine Ruhr durchgemacht hatten, lag nicht über 1:200. Die Agglutination auf Bang blieb negativ.

Anders hat bei seinen Untersuchungen an 300 Westberliner Kanalarbeitern keinen klinischen oder serologischen Fall von *Leptospirose* gefunden, obwohl diese Berufsgruppe wie sonst nur noch die Metzger besonders betroffen ist (Gsell). Ebenso war bei 300 Arbeitern der Straßen-

reinigung, Müllabfuhr und Kanalisation in Hamburg kein einziger Weil-Fall zu ermitteln (STEIGNER). Die Übertragung der Weilschen Krankheit geschieht durch Ratten, die, ohne selbst zu erkranken, die Leptospiren in den Nierenbecken beherbergen und sie mit dem Urin ausscheiden.

Die Verbreitung besorgen vor allem die Wanderratten, die sich besonders in den Küstengebieten und Flußläufen ansammeln, so daß die Weilsche Krankheit eine Welterkrankung unter besonderer Bevorzugung der Küstenstädte geworden ist (GSELL). Im Binnenland ist der Rattenbefall geringer, selbst im Kanalisationssystem sind sie nur selten anzutreffen. Bei einer Rattenfangaktion in Berlin 1948 wiesen von 157 Ratten nur 17 einen weil-positiven Titer auf (MARCUSE und POHLMANN). Dies entsprach auch dem gleichen Ergebnis, das STEIGNER in Hannover ermittelt hatte. Die Ratten der Küste sind jedoch in weit höherem Grade verseucht (KATHE). Die geringe Verbreitung der Ratten im Kanalisationssystem wird vor allem auf das Mischsystem zurückgeführt, das außer den Hausabwässern auch noch das gesamte Regenwasser der Kanalisation zuführt und somit bei plötzlichen Regengüssen durch das Ansteigen des Wassers auch die Nistplätze der Ratten erreicht und die Brut vernichtet. Während unserer Untersuchungen war trotz mehrfacher Aufforderung keine lebendige Ratte gefangen worden.

Das Ergebnis der von uns entnommenen Blutproben überraschte insofern, als sich unter den 160 Entnahmen 8 positive Weil-Titer und ein positiver auf L. grippothyphosa fanden, die auch bei Kontrolle nach 4 Wochen unverändert weiterbestanden. Der Titeranstieg einiger Seren bei der zweiten Untersuchung ist wohl auf technische Untersuchungsbedingungen zurückzuführen.

Tabelle 3. *Serumpositive Leptospiren-Agglutination-Lysis-Reaktionen bei 160 Kanalarbeitern*

	Weil-Titer					
	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:10000	L. grippothyphosa 1:800
1. Untersuchung	2	3	1	2	0	1
Kontrolle nach 4 Wochen	2	1	3	1	1	1

Da diese Titerhöhen für eine überstandene Weilsche Erkrankung absolut beweisend sind, keiner der Befragten jedoch eine solche Erkrankung angegeben hatte, wurden die Anamnesen der Betreffenden erneut durchgesehen. Vier von ihnen hatten in den letzten 3 Jahren eine schwere Erkrankung durchgemacht, drei von ihnen waren wegen Gelbsucht in stationärer Krankenhausbehandlung gewesen. Sämtliche Krankengeschichten und der Bericht eines der behandelnden praktischen Ärzte waren noch vorhanden und werden zusammenfassend wiedergegeben:

1. M. G., 60 Jahre, Krankenhausbehandlung vom 5. 2. bis 15. 4. 54. Seit Anfang Februar Kopfschmerz, Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchkoliken, Gelbfärbung der Haut, dunkler Urin. Bei Krankenhausaufnahme petechiale Blutungen am ganzen Körper, auch an den Schleimhäuten. Benommenheit, Bronchitis. Leber und Milz

o.B. BSG 103/126 mm, Urinsed. reichlich Ery, Takata 100. Nach einigen Tagen Koma. Rest-N 232 mg-%, Urinsed.: granulierte Cylinder. Entwicklung eines Parotistumors. Unter Behandlung mit Chloronitrin, Penicillin, Dauertropf, Bluttransfusionen allmähliche Besserung. Laparoskopie: Pericholecystitis und Cholecystitis, kein Anhalt für Lebercirrhose.

Entlassungsdiagnose: Akute schwere Hepatitis mit cholämischen Erscheinungen, hepatorenales Syndrom.

2. R. P., 48 Jahre, Krankenhausbehandlung vom 6.—25. 10. 51. Seit Anfang Oktober Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Flimmern vor den Augen. Bei Krankenhausaufnahme Benommenheit, Subikterus, Stomatitis, Pharyngitis, Bronchitis, Leber und Milz o. B. BSG 80/106 mm, Leukocytose. Urin: Eiweiß positiv, granulierte Cylinder. Weilsche Krankheit differentialdiagnostisch erwogen. Agglutination-Lysis-Reaktion auf L. icterohaemorrhagica negativ, L. canicola 1:800 positiv. Das Medizinaluntersuchungsamt schloß einen Weil nicht aus und hielt den positiven Canicola-Titer für eine Mitagglutination und bat um Neueinsendung, die jedoch unterblieb. Ohne besondere Therapie Besserung.

Entlassungsdiagnose: „Leptospirose".

3. G. M., 67 Jahre, Krankenhausbehandlung vom 7. 4.—22. 5. 53. Seit einigen Tagen Schwäche, kurze Bewußtlosigkeit, Übelkeit, dunkler Urin. Bei Krankenhausaufnahme Benommenheit, starker Ikterus, Herpes labialis, Bronchitis, Leber 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, weich, Milz o.B. BSG 106/111 mm. Bilirubin i. S. 15,6 mg-%. Im Urin reichlich Ery und Cylinder. Differentialdiagnostisch wurde an Leptospirose gedacht, doch waren die 3 Blutproben vom 4., 20. und 28. 4. negativ. Deshalb als abschließende

Entlassungsdiagnose: Hepatitis epidemica.

4. K. S., 37 Jahre, seit 1948 Kanalarbeiter. 1951 4 Wochen schwer krank zu Hause im Bett gelegen und abulant behandelt worden. Wegen Typhusverdacht und Benommenheit mit Sulfonamiden behandelt. Im Anschluß an die Erkrankung Haarausfall. Behandelnder Arzt unbekannt.

Diagnose: Infektiöses Fieber.

5. F. S., 51 Jahre, seit 1924 Kanalarbeiter. Vom 17. 4. bis 19. 5. 50 arbeitsunfähig in ambulanter ärztlicher Behandlung wegen Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Subikterus. Die Ärztin stellte eine Lungenentzündung fest. Rö.-Durchleuchtung der Lunge Anfang Mai o.B. BSG noch nach 4 Wochen auffällig hoch.

Diagnose: Biliäre Pneumonie.

6. W. A., 54 Jahre, seit 1949 Kanalarbeiter. Vor 1939 Schlachthofarbeiter. 1925 Bleivergiftung. 1947 Erfrierung rechte Hand. Sonst nie ernstlich krank gewesen.

Tabelle 4. *Weil-Titerhöhe und vorausgegangene Erkrankung*

	Höchster Weil-Titer							
	1:400	1:800	1:1600			1:3200		1:10000
Name	K. S.	A. N.	W.A.	W.B.	R. P.	G. M.	F. S.	M. G.
Art der Behandlung	amb.	Ø	Ø	Ø	Krhs.	Krhs.	amb.	Krhs.
Jahr	1951				1951	1953	1950	1954
Dauer	4 W.				3 W.	7 W.	5 W.	10 W.
Verlauf	mittel				mittel	schwer	mittel	sehr schwer

7. A. N., 54 Jahre, seit 1925 Kanalarbeiter. Nie ernstlich krank, nie im Krankenhaus gewesen. Seit 1 Jahr Leistenbruch.

8. W. B., 48 Jahre, seit 1937 Kanalarbeiter. Seit 1950 Rheuma. Außer bei Erkältungen nie ernstlich krank oder arbeitsunfähig gewesen.

Von den 8 Arbeitern haben demnach 3 mit Sicherheit und 2 weitere höchstwahrscheinlich eine Weilsche Gelbsucht klinisch durchgemacht, während die übrigen 3 mit positivem Weil-Titer keine Krankheitserscheinungen an sich bemerkt hatten. Die für die Erkrankung beweisende Titerhöhe liegt bei 1:400, bei über Monaten zurückliegenden Fällen genügen aber schon Titer von 1:40 bis 1:200 (GSELL). Das Maximum wird in der 6. Woche allmählich überschritten, die Antikörper sind noch nach Jahren im Blut nachweisbar.

Während im schwersten Fall, M. G., offensichtlich nicht an eine Leptospirose gedacht wurde, die schweren Nierenerscheinungen durch ein hepatorenales Syndrom zu erklären versucht und unnötigerweise eine Laparoskopie durchgeführt wurde, war bei den anderen beiden Krankenhauspatienten die richtige Diagnose erwogen worden. Warum im einen Fall die Wiedereinsendung des Serums verabsäumt wurde, ging aus dem Krankenblatt nicht hervor. Beim anderen Fall ist das Negativbleiben des Serums trotz typischer klinischer Symptome und richtiger klinischer Diagnose unverständlich. Möglicherweise erfolgte der Titeranstieg durch verspätete Antikörperbildung sehr langsam; wahrscheinlicher aber sind technische Fehler beim Entnehmen oder Einsenden des Blutes oder bei der Untersuchungsstelle für den negativen Ausfall der Reaktion verantwortlich zu machen. Die weiteren 3 Fälle lassen darauf schließen, daß die Weilsche Erkrankung auch klinisch erscheinungslos ablaufen kann, und anscheinend bei einem nicht geringen Teil. Da viele Infektionen mit Antikörperbildung verlaufen, ohne klinische Symptome zu zeigen, scheint dies auch für die Infektion mit L. icterohaemorrhagica zuzutreffen, wenigstens lassen vorstehende Untersuchungen keinen anderen Schluß zu. Allerdings sind größere Reihenuntersuchungen in dieser Frage nicht unternommen worden, um die von uns vorgebrachte Behauptung zu unterstützen. Wenn artifizielle Laborinfektionen im allgemeinen schwer bis tödlich verlaufen (MOCHMANN und SCHMUTZLER), ist dies wohl auf die Menge und Virulenz der eingebrachten Erreger zurückzuführen, während unter natürlichen Bedingungen erheblich geringere Mengen infektiösen Materials aufgenommen werden. Jedenfalls lassen die hohen Weil-Titer ohne entsprechend vorausgegangene klinische Erscheinungen keinen Zweifel, daß Weil-Erkrankungen auch symptomarm verlaufen können.

Schließlich wurde bei den Untersuchungen ein Arbeiter mit hohem Titer auf L. grippothyphosa gefunden. Auch hier weist die Anamnese auf eine früher durchgemachte Erkrankung hin, die auf *Feldfieber* verdächtig ist.

G. S., 21 Jahre, seit 1954 Kanalarbeiter, früher Revolverdreher. 1953 mehrere Wochen wegen „Magenschleimhautentzündung" arbeitsunfähig. Damals Appetitlosigkeit, Schmerzen im Leib, Durchfall, dann Verstopfung. Sonst immer gesund, besonders am Magen, gewesen.

Das Feldfieber wird meist von Mäusen übertragen, wie Erntefieberepidemien in Bayern und Schlesien zeigten (RIMPAU). Aber auch Rinder, Ziegen, Schafe, Hunde und Katzen können die Erreger beherbergen (STANDFUSS). Eine Ansteckung ist deshalb überall möglich, und eine besondere Berufsgefährdung müßte in jedem einzelnen Fall begründet werden.

Zusammenfassung

Es wurden 160 Berliner Kanalbetriebsarbeiter anamnestisch nach Krankheiten befragt und ihr Blutserum auf Leptospiren untersucht. Die Zahl der Infektionskrankheiten lag niedrig, sie waren größtenteils vor Eintritt in den Kanaldienst durchgemacht worden. Besonders hoch war der Befall an „Rheuma" bei sonst überdurchschnittlich gutem Gesundheitszustand. Acht von ihnen hatten eine Weil-Infektion durchgemacht mit noch sicher nachweisbarern Antikörpern im Serum. Fünf davon waren bei entsprechenden Krankheitssymptomen behandelt worden, ohne daß die Diagnose gestellt worden war; bei den drei übrigen fehlten jede Anzeichen einer Erkrankung. Es kommen demnach auch klinisch nicht in Erscheinung tretende Weil-Infektionen vor. Außer einem positiven Titer auf L. grippothyphosa waren die Untersuchungen auf weitere Leptospirenarten negativ.

Literatur

ANDERS, W.: Die Berliner Kanalbetriebsarbeiter. Z. Hyg. **139**, 341—371 (1954). — BLUMENBERG-BRESLAU, W.: Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Erg. Hyg. **22**, 168—237 (1939). — GSELL, O.: Leptospirosen (Morbus Weil, Schlamm- und Feldfieber, Schweinehütererkrankung, Reisfeldfieber, Canicolafieber usw.). Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. I, Teil 2, S. 364—401. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — KOELSCH, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1937. — KATHE, J.: Persönliche Mitteilung. — MARCUSE, K., u. R. POHLMANN: Zur Epidemiologie der Leptospirose (speziell der Canicolainfektion) in Berlin. Zbl. Bakter. I Orig. **157**, 490—497 (1952). — MOCHMANN, H., u. R. SCHMUTZLER: Erfolgreiche Prophylaxe durch Antibiotika bei einer Laboratoriumsinfektion mit virulenten Weil-Leptospiren. Zbl. Bakter. I Orig. **165**, 148 (1956). — ROEMER, G. B.: Beantwortung der Frage „Wann ist bei einem positiven Ausfall der Gruber-Widalschen Agglutinationsreaktion ein Typhusverdacht gerechtfertigt?" (Fragen aus der Praxis.) Dtsch. med. Wschr. **1956**, 791. — RIMPAU, W.: Die Leptospirose. München: Urban Schwarzenberg 1950. — STANDFUSS, R.: Leptospirosen bei Tieren. Münch. med. Wschr. **1955**, 547—548. — STEIGNER, K. F.: Über berufliche Leptospireninfektion in Hannover. Arch. f. Hyg. **140**, 160—166 (1956).

Dr. G. JUNGK, Bad Nauheim, Küchlerstr. 7—9

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 572—580 (1957)

Aus der Klinik für Berufskrankheiten Prag (Vorstand: Prof. Dr. med. J. Teisinger)

Über die Resorption des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure bei der peroralen Verabreichung zur Therapie der Bleivergiftung

Von

Jarmíra Srbová und Jaroslav Teisinger, Prag

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Mai 1957)

Bald nach der Einführung des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure ($CaNa_2$-EDTA) in die Therapie der chronischen Bleivergiftung wurden Versuche gemacht, dieses Präparat peroral zu verabreichen, was — vom Gesichtspunkt der Praxis genommen — bestimmt sehr vorteilhaft ist. Diese Versuche wurden vom Anfang an mit Mißtrauen aufgenommen, da Foreman und Trujillo in ihren Versuchen mit radioaktivem C^{14} bei Menschen bereits nachgewiesen hatten, daß bei der peroralen Verabreichung nur 4,2%, maximal 5% der verabreichten Dosis resorbiert werden. Hecht und v. Eicken haben in Selbstversuchen die Resorption durch die Verdauungsorgane mit 4% bestimmt (zit. bei Reinl). Rieders und Brieger behaupteten sogar — auf Grund ihrer Versuche mit isoliertem Darm —, daß $CaNa_2$-EDTA durch den Darm überhaupt nicht resorbiert wird. Dagegen fanden jedoch mehrere Autoren, daß bei der peroralen Verabreichung der Urinbleispiegel erheblich erhöht wird (Rieders (2), Sidbury, Bynum-und Fetz, Bradley und Powell, Reinl, Cotter, Bell-Gilliland und Boland, Zahorski-Myšlak und Chmielowski). Einige von ihnen fanden eine 5—10fache bzw. noch größere Erhöhung (Zahorski und Mitarbeiter). Diese erhöhte Bleiausscheidung im Urin ist zwar niedriger als bei der intravenösen Applikation, trotzdem jedoch sind die ausgeschiedenen Mengen noch sehr erheblich. Die angeführten Autoren gaben auch einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Bleivergiftung an. Auch wir beobachteten bei der perlingualen Verabreichung eine 12fache Erhöhung der im Urin ausgeschiedenen Bleiwerte.

Mit Rücksicht auf das Mißverhältnis zwischen der kleinen Menge des resorbierten Stoffes und der verhältnismäßig hohen Wirksamkeit bei der Bleiausscheidung versuchten wir, dieses Problem zu klären.

Experimenteller Teil

1. Verhalten von $CaNa_2$-EDTA im Magensaft. Der in Erwägung gezogene Komplex bleibt ständig nur bei einem p_H-Werte über 8,5; bei

einer Herabsetzung von p_H wird das Calcium freigemacht (SCHWARZENBACH-BIEDERMAN-BAUGARTEN). Man kann schließen, daß bei einem bedeutend niedrigeren p_H des Magensaftes der größte Teil von Calcium von diesem Komplex freigemacht wird. Wir selbst führten die zuständigen Versuche wegen Mangels an einer geeigneten Methode nicht durch, um so mehr, als das Verhalten von $CaNa_2$-EDTA in einem saueren Medium völlig geklärt ist. Wir konnten bloß feststellen, daß nach Zugabe von $CaNa_2$-EDTA im saueren Magensaft nach kürzerer Zeit eine bedeutende Trübung mit Bildung von Kriställchen entstand. EDTA selbst bleibt im Magensaft jedoch unverändert, wie durch die nachstehend beschriebene Methodik nachgewiesen wurde.

2. Löslichkeit von $CaNa_2$-EDTA im Duodenalsaft. In verschiedenen Proben von Duodenalsaft wurde die Löslichkeit des Präparates festgestellt. Es wurde stets mit 2 ml Duodenalsaft gearbeitet. Der Duodenalsaft zeigte alkalische Reaktion von p_H etwa 8 (mittels p_H-Papierindicatoren untersucht). Wir errechneten, daß durchschnittlich 58,4 g in 100 ml Duodenalsaft bei 37° C innerhalb 3 Std aufgelöst wurden. Die Löslichkeit wurde durch die Anwesenheit der Galle nicht wesentlich beeinflußt. Die gesättigte Duodenalsaft-Lösung war klar.

Weiterhin untersuchten wir mit der Methode von KÖRBL-PŘIBIL und BUBEN, die für die Analyse biologischen Materials von SRBOVÁ modifiziert wurde, ob die Äthylendiamintetraessigsäure im Duodenalsaft unverändert bleibt.

Das Prinzip der Methode beruht auf der komplexometrischen Titration, bei der EDTA durch Kation in Anwesenheit eines Indicators, der mit dem freien Metall eine farbige Verbindung bildet, bestimmt wird. Als Indicator wendeten wir das Methylthymolblau und das Xylenolorange an. In unserem Falle bewährte sich am besten das Xylenolorange[1], das mit dem Wismut(III)-Ion eine intensive rote Färbung im breiten p_H-Umfang bildet.

Durchführung. Zu 10 ml Urin, 100 ml redestillierten Wassers, 2 ml 1n-Salpetersäure (wird eine größere Urinmenge untersucht und die Urinprobe eine kleine Menge von EDTA enthält, ist es nötig, das oben angeführte Verhältnis einzuhalten) wird eine kleine Menge des Indicators zugegeben, der mit Kaliumnitrat im Verhältnis 1:100 gemischt wurde. Nachher wird die Probe durch die Lösung von Wismuttrinitrat, das in 1n-Salpetersäure aufgelöst wurde, unter einem gründlichen Durchschütteln bis zur roten Färbung des Indicators, titriert. Aus diesen Versuchen konnten wir schließen, daß die Äthylendiamintetraessigsäure im Duodenalsaft unverändert bleibt. Wir haben die Versuche, ob das Calcium abgespaltet wird oder nicht, nicht durchführen können. Aus der alkalischen Reaktion des Duodenalsaftes kann man jedoch voraussetzen, daß das Calcium nicht abgespaltet wird.

3. Resorption von $CaNa_2$-EDTA durch den Rattendarm. Bei 12 erwachsenen Ratten, die 48 Std hungerten (2 nur 24 Std), wurde in einer kurzen Äthernarkose die Ligatur des Duodenums dicht hinter dem Pylorus vorgenommen. Nachher wurde in das Duodenum langsam 1 ml

[1] Das Xylenolorange wurde von der Firma Chemapol, Brünn, geliefert.

20%iger Lösung von Ca-EDTA eingespritzt und die Ligatur vollführt. Die Ligatur wurde deswegen vorgenommen, um die Regurgitation in den Magen zu verhindern. Nachher wurde die laparotomische Wunde geschlossen. Die Tiere bewegten sich dann ganz frei.

In 10 Versuchen wurden die Tiere nach 2 Std getötet (die zwei übrigen nach 1 Std), der ganze Darm wurde herausgenommen und mit 100 ml physiologischer Lösung durchgespült. Bei den meisten wurden im unteren Teil des Dünndarmes und besonders im Dickdarm Teilchen festen oder breiartigen Stuhles gefunden.

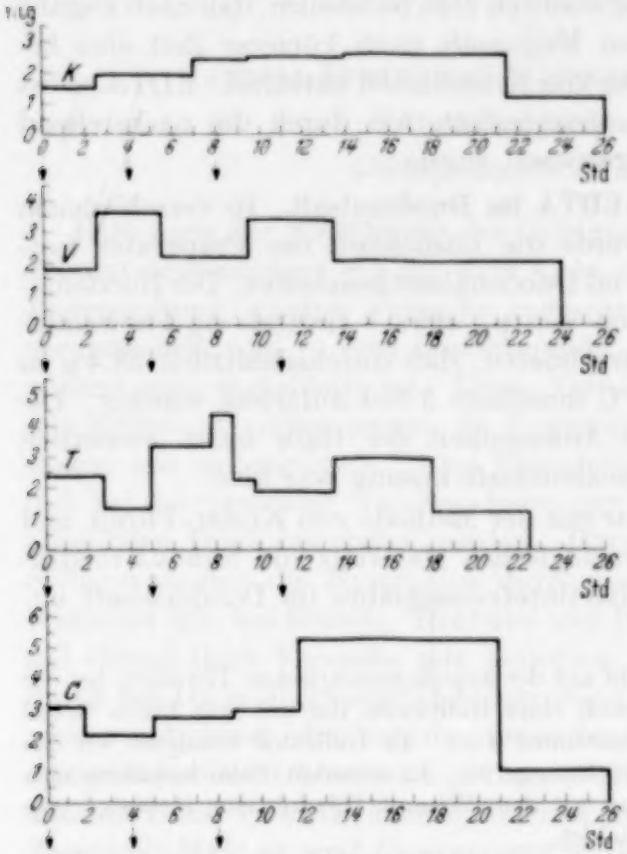

Abb. 1. Ausscheidung von EDTA nach der peroralen Verabreichung von 3 g (innerhalb 0, 4, 8 Std je 1 g EDTA verabreicht). Die Verabreichungszeit ist mit einem Pfeil bezeichnet. Auf der Achse x ist die Zeit in Stunden, auf der Achse y ist die Menge des im Urin ausgeschiedenen Stoffes in mg angegeben

Die Durchspülflüssigkeit wurde dann in bezug auf den Inhalt von Ca-EDT Aanalysiert. In einigen Fällen wurde der Darm zerschnitten, in die Durchspülflüssigkeit hineingelegt und mehrmals in derselben durchgewaschen um zu verhindern, daß auf den Darmwänden eventuelle Reste haften blieben. Von der Lösung, mit welcher der Darminhalt durchgespült wurde, wurden 10—20 ml (und auch noch mehr) zwecks Analyse durch die oben beschriebene Methode abgenommen. Der festgestellte Wert wurde auf die Gesamtmenge umgerechnet. In allen Fällen fand man eine Verminderung von Ca-EDTA, die der Resorption durch den Darm zugeschrieben wurde. Es wurde innerhalb 2 Std durchschnittlich 17,6% Ca-EDTA (6,5—26%) resorbiert. In einem Kontrollversuch wurde der Darm ohne Einspritzung von Ca-EDTA herausgenommen; die Analyse ergab ein negatives Ergebnis. Der Darminhalt und der Darmschleim haben daher die Analyse nicht gestört.

In einem Kontrollversuch wurde das Tier, gleich nachdem Ca-EDTA in den Darm eingespritzt wurde, getötet. Durch die Analyse wurden praktisch 100% des eingespritzten Stoffes bestimmt.

4. Resorption von Ca-EDTA bei der peroralen Verabreichung bei Menschen. An 4 gesunde Personen wurden Tabletten von Ca_2Na-EDTA (polnischer Herkunft) je 250 mg so verabreicht, daß sie innerhalb 8 bis 11 Std in 3 Dosen je 1 g, insgesamt 3 g des Präparates einnahmen. Die Verabreichung der Tabletten begann morgens nach dem Urinieren. Der Urin wurde innerhalb 24—26 Std vom Versuchsbeginn fraktioniert abgenommen. Von jeder Urinprobe wurden 10 ml Urin zwecks Analyse von Ca-EDTA genommen. Die Abb. 1 zeigt das Ergebnis des Versuches bei diesen 4 Personen.

Weiteren 3 Personen wurde eine Lösung des Präparates in gleichen Dosen im Intervall von 4 Std, mit der gleichzeitigen Verabreichung von alkalischem Mineralwasser, verabreicht. Auf gleiche Weise wurde der Urin fraktioniert untersucht. Der Verlauf der Ausscheidung unterschied sich nicht von der vorgehenden Gruppe. Die innerhalb 24 Std bei allen 7 Personen ausgeschiedene Urinmenge ist in der Tabelle 1 angeführt.

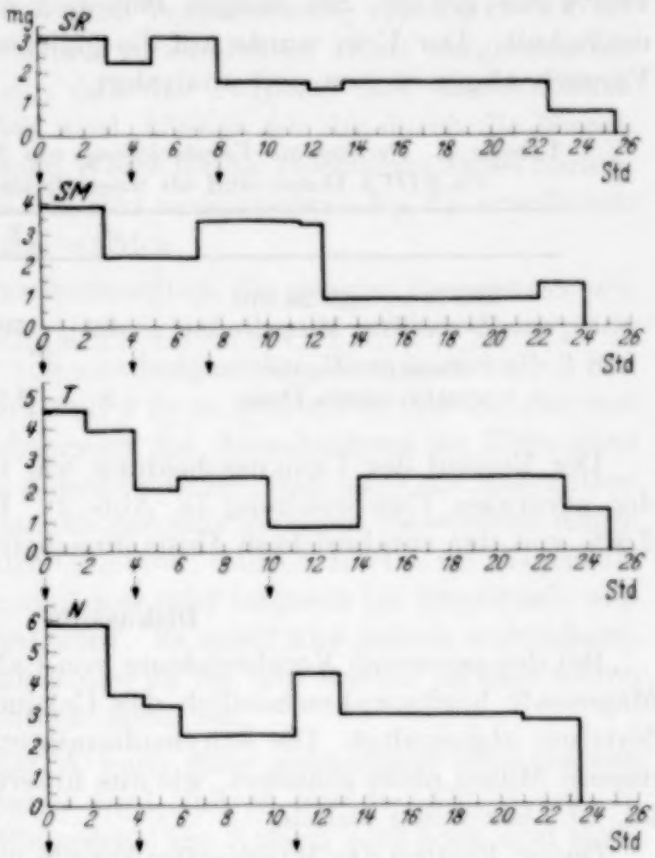

Abb. 2. Ausscheidung von EDTA im Urin bei der perlingualen Verabreichung von 3mal je 1 g des Präparates. Die Verabreichungszeit ist mit einem Pfeil bezeichnet

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Ausscheidung des Präparates sich bei den verschiedenen Personen nicht wesentlich unterschied. Durchschnittlich wurden nur 2,5% $CaNa_2$-EDTA ausgeschieden. Bei

Tabelle 1. Ca-EDTA-*Ausscheidung im Urin innerhalb 24 Std bei Menschen nach peroraler Verabreichung von 3 g in 3 Dosen*

Das Präparat enthielt 6 Mol H_2O, die Werte in der Tabelle sind auf das wasserfreie Präparat umgerechnet.

	T.	V.	P.	C.	S.	N.	K.
Die innerhalb 24 Std ausgeschiedene Menge in mg	51	70	47	87	53	54	53
Prozent von der verabreichten Dosis	2,1	2,9	2	3,6	2,2	2,4	2,2

2 Personen war nach 26 Std der Urin bereits negativ, aus diesem Grunde war er bei weiteren Personen nicht mehr untersucht.

5. Ausscheidung von Ca-EDTA bei Menschen bei der perlingualen Verabreichung. Fünf Personen wurden 6 Linguetten je 0,5 g Ca-EDTA, die aus Ca-EDTA, Glucose und Sirup simplex zubereitet wurden, verabreicht. Die Linguetten wurden 15—25 min in 3 Dosen im Intervall von 4 Std gekaut, bei einigen Personen mit einer gewissen Unregelmäßigkeit. Der Urin wurde auf die gleiche Weise wie im vorgehenden Versuch abgenommen und analysiert.

Tabelle 2. *Perlinguale Verabreichung von 3 g Ca-EDTA in 3 Dosen*
Ca-EDTA-Dosen sind als wasserfreies Präparat angeführt.

	S.	T.	N.	S.	D.
Die innerhalb 24 Std ausgeschiedene Menge in mg	48	59	77	54	97
Prozent von der verabreichten Dosis	2	2,5	3,2	2,3	4

Der Verlauf der Urinausscheidung war im Grunde derselbe wie bei der peroralen Verabreichung (s. Abb. 2). Es wurden durchschnittlich 2,8% von der verabreichten Dosis innerhalb 24 Std ausgeschieden.

Diskussion

Bei der peroralen Verabreichung von $CaNa_2$-EDTA wird im saueren Magensaft höchstwahrscheinlich das Calcium, und vielleicht auch das Natrium abgespaltet. Die Äthylendiamintetraessigsäure wird jedoch in diesem Milieu nicht geändert, wie aus unserer Untersuchung ersichtlich ist, ist aber wenig löslich.

Diesen Einfluß des Magensaftes könnte man dadurch vermeiden, daß das Präparat in keratinisierten Kapseln verabreicht würde. $CaNa_2$-EDTA ist im Duodenalsaft sehr gut löslich und das Calcium wird mit Rücksicht auf die Alkalität des Mediums von ihm höchstwahrscheinlich nicht abgespaltet.

Die Grunduntersuchung in Hinsicht auf die Resorption und Ausscheidung von Ca-EDTA wurde von FOREMAN und seinen Mitarbeitern durchgeführt. FOREMAN, VIER und MAGEE haben in ihren Versuchen mit Ratten unter Anwendung des Präparates aus C^{14} nachgewiesen, daß nach der peroralen Verabreichung, durch den Darm bis 18% resorbiert wurden. Bei der Untersuchung der Ausscheidung dieses Stoffes bei den Ratten fanden sie, daß Ca-EDTA-Clearance dem Diodrast-Clearence gleich ist, was eine aktive tubuläre Sekretion nebst der glomerularen Filtration bedeutet. Während des Durchganges durch die Nieren wird also das Plasma von Ca-EDTA fast vollständig gereinigt. Gleichzeitig stellten sie fest, daß nach einer intravenösen Injektion in den Darm nur etwa 3% der verabreichten Dosis ausgeschieden werden. Sie schließen daher, daß der Stoff nur durch die Nieren ausgeschieden wird.

In weiteren Versuchen mit Menschen mit markiertem Ca-EDTA (C^{14}) fanden Foreman und Trujillo, daß bei der peroralen Verabreichung in Gelatinekapseln das Präparat im Urin mit $4{,}2 \pm 2\%$ der verabreichten Dosis und im Stuhl durchschnittlich mit $91 \pm 2\%$ ausgeschieden wird. Die Ausscheidung im Stuhl während weiterer 2—3 Tage setzte fort. Sie fanden somit fast die ganze verabreichte Menge.

Unsere, mit einer anderen Methode durchgeführten Versuche bestätigten völlig die Befunde dieser Autoren, was die Ausscheidung im Urin betrifft, da bei 12 Personen nach Verabreichung von 3 g Ca-EDTA im Urin durchschnittlich 2,6% der verabreichten Dosis ausgeschieden wurden. Mit Rücksicht darauf, daß das Präparat fast ausschließlich durch die Nieren ausgeschieden wird, können wir die durch die Nieren innerhalb 24 Std ausgeschiedenen Werte für die resorbierte Dosis halten. Wir setzen daher voraus, daß von den verabreichten 3 g die erwähnten 2,6% durchschnittlich resorbiert wurden.

Bei Ratten wiesen wir durchschnittlich die gleiche Resorption wie die erwähnten Autoren nach, im ganzen jedoch eine größere Resorption als bei den Menschen, da der von uns festgestellte Wert innerhalb 3 Std erreicht wurde. Aus der Abb. 1 und 2 ist es ersichtlich, daß bei der von uns angewendeten Verabreichungsart die Ausscheidung im Urin ganz regelmäßig ist und man kann daher schließen, daß auch die Resorption regelmäßig ist. Eine der Ursachen der sehr geringen Resorption durch die Darmwand ist offenbar der Umstand, daß Ca-EDTA im Magensaft größtenteils niedergeschlagen und nur sehr langsam im Duodenal- und Dünndarmsaft wieder aufgelöst wird. Es spielt hier jedoch wahrscheinlich auch der Darminhalt eine Rolle, da bei den Ratten im fast leeren Darm die Resorption beträchtlich höher ist.

Zwecks Vergleich, wie EDTA nach einer einmaligen intravenösen Injektion von 3 g ausgeschieden wird, führen wir die Abb. 3 an. In diesem Falle ist der EDTA-Blutspiegel am Anfang sehr hoch und sinkt rasch ab. Bei der peroralen Verabreichung kann man aus der geringen und regelmäßigen Resorption und Ausscheidung schließen, daß der EDTA-Blutspiegel extrem niedrig ist. Unter der Voraussetzung, daß für die Ausscheidung durch die Nieren beim Menschen dasselbe gilt, was die erwähnten amerikanischen Autoren bereits bei den Ratten nachgewiesen haben, können wir aus unseren Angaben errechnen, daß innerhalb 1 min durch die Nieren 53 μg EDTA ausgeschieden wurden (78 mg EDTA wurden innerhalb 24 Std ausgeschieden; wir zogen ein Nieren-Minutenvolumen von durchschnittlich 1200 ml in Erwägung). Wir errechneten weiterhin, daß der EDTA-Blutspiegel 4 μg-% war. Dieser Wert stimmt völlig mit den in der Abb. 1 der Arbeit von Foreman und Trujillo angeführten Angaben überein.

Bei unseren vorhergehenden Versuchen mit der perlingualen Anwendung (Teisinger-Srbová) stellten wir nach der Verabreichung von

3 g eine, bis 12fach erhöhte Bleiausscheidung fest. Auch mehrere von den oben angeführten Autoren fanden nach der peroralen Verabreichung eine Erhöhung gleicher Ordnung. Man kann also schließen, daß auch ein so geringer Blut- und Körperflüssigkeiten-Spiegel von EDTA zu einer sehr wirksamen Ausschwemmung von Blei genügt. Im Vergleich mit dem hohen, aber kurze Zeit dauernden Spiegel, nach der intravenösen Injektion ist hier die relative Wirksamkeit beträchtlich höher, wenn auch der absolute Gewinn bei der intravenösen Injektion größer ist. Ideal wäre es, wenn der Spiegel auf einer niedrigen Höhe während der ganzen Zeit erhalten würde. Die kleinen Konzentrationen von Ca-EDTA genügen vollkommen, da — wie wir es in anderen Arbeiten nachzuweisen versuchten (TEISINGER-ZUMANOVÁ-ŽEŽULÁ, TEISINGER-SRBOVA-LUŠTINEC) — der Mechanismus der Ca-EDTA-Wirkung in der Beschleunigung des spontanen Austausches von Blei zwischen den Blutkörperchen und dem umliegenden Milieu beruht. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion hat ihre Grenze, die man durch die Verabreichung von hohen Dosen nicht erhöhen kann. Bei der peroralen Applikation kann man die Dosen auch nicht allzusehr erhöhen, da sonst Durchfälle erfolgen. Auf diese Umstände machten bereits FOREMAN und Mitarbeiter u. a. aufmerksam.

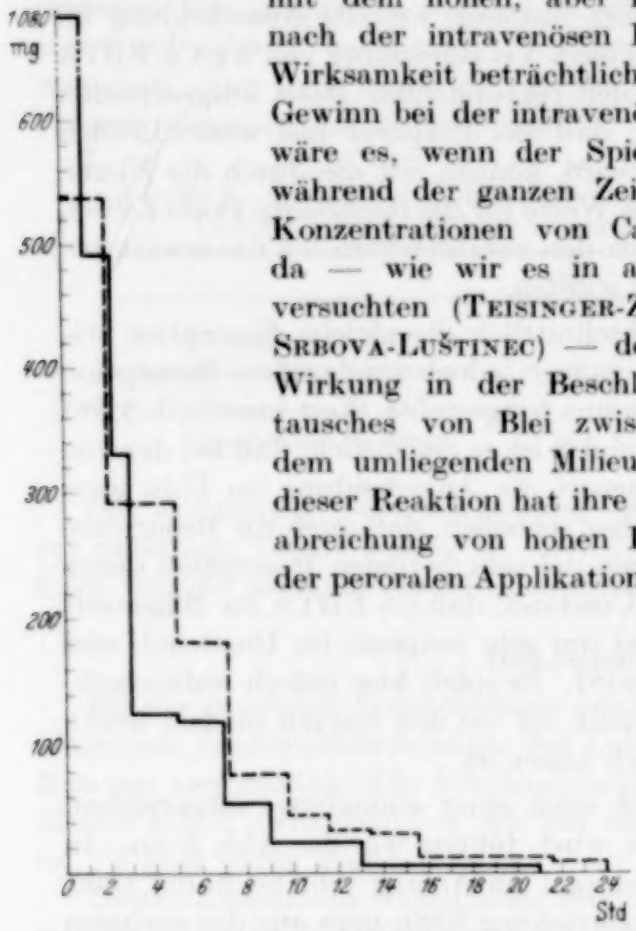

Abb. 3. Ausscheidung von EDTA im Urin nach einer intravenösen Injektion von 3 g bei 2 Personen. Auf der Achse x ist die Zeit in Stunden, auf der Achse y die Menge des ausgeschiedenen Stoffes in mg angegeben

Da wir nicht wissen, wie wir die Resorption durch den Darm erhöhen könnten, wäre es möglich, den Versuch zu machen, den Ca:EDTA-Blutspiegel durch Verlangsamung der EDTA-Ausscheidung durch die Nieren zu erhöhen.

Was die Anwendung der peroralen Ca-EDTA-Therapie betrifft, ist es nötig, in Erwägung zu ziehen, daß das Präparat bestimmt auch die im Darm anwesenden Metalle, besonders Eisen, Kupfer u. a., die für den Organismus sehr wichtig sind, bindet, wie darauf bereits RIEDERS u. a. aufmerksam machten. Dazu kann man auch den Umstand rechnen, daß das injizierte Ca-EDTA im Plasma auch das Eisen und das Kupfer bindet und deren Ausscheidung erhöht (RIEDERS (1), TEISINGER-FIŠEROVÁ). Das führt eine Herabsetzung der Vorräte dieser biogenen Metalle im Organismus herbei.

Deswegen möchten wir nicht empfehlen, die perorale Verabreichung von EDTA zu einer langdauernden Vorbeugung der Bleivergiftungen anzuwenden. Mann kann zwar erwarten, daß das Blei mit EDTA in den Verdauungsorganen einen festen Komplex bilden und dadurch das Risiko einer Vergiftung beträchtlich herabgesetzt wird, jedoch sind wir der Meinung, daß die Vorbeugung dieser Vergiftungen nur durch die hygienische Besserung der Arbeitsstätte geschehen kann. Diese Art kann jedoch zur kurzfristig durchgeführten Therapie bei leichteren Vergiftungen, wo man aus verschiedenen Gründen die Injektionstherapie nicht anwenden kann, geeignet sein. Auch in diesen Fällen würden wir empfehlen, die Pausen mit Verabreichung von Eisenpräparaten einzuhalten.

Wir danken Herrn Dr. Lutinec für seine Mithilfe bei der Untersuchung von EDTA auf Ratten.

Zusammenfassung

1. Unter Anwendung einer neuen chemischen Titriermethode zur Bestimmung von EDTA im Urin wurde bei Menschen nachgewiesen, daß bei der peroralen Verabreichung von 3 g in fraktionierten Dosen durch die Nieren durchschnittlich nur 2,6% ausgeschieden werden.

2. Es wird dargelegt, daß bei dieser Art der EDTA-Blutspiegel extrem niedrig ist, dabei jedoch — in Beziehung auf die Bleiausscheidung — relativ sehr wirksam ist.

3. Die perorale Art dieser Therapie ist bloß zu einer kurzfristigen Therapie von leichteren Bleivergiftungen geeignet.

Literatur

Bell, R. F., J. C. Gilliland and R. J. Boland: Effect of oral edathamil-calcium-disodium on urinary and fecal lead excretion. A. M. A. Arch. Industr. Health **13**, 366 (1956). — Bradley, J. E., and A. M. Powell: Oral Calcium EDTA in lead intoxication in children. J. of Pediatr. **45**, 297 (1954). — Buben, F., J. Körbl u. R. Přibil: Komplexometrische Titrationen (Chelatometrie). XXXI. Bestimmung des Calciumdinatriumchelatonats. Chem. Listy. (im Druck). — Cotter, L. H.: Treatment of lead poisoning by chelation. J. Amer. Med. Assoc. **155**, 906 (1955). — Foreman, H., and T. Trujillo: The metabolism of C^{14} labeled ethylendiamintetraacetic acid in human beings. J. Labor. a. Clin. Med. **43**, 566 (1954). — Foreman, H., M. Vier and M. Magee: The metabolism of C^{14} labeled ethylendiamine-tetraacetic acid in the rat. J. of Biol. Chem. **203**, 1045 (1955). — Körbl, J., u. R. Přibil: Komplexometrische Titrationen (Chelatometrie). XXX. Methylthymolblau. Neuer metallochromischer Indikator eines Komplexontypes. Chem. Listy (im Druck). — Körbl, J., R. Přibil u. A. Emr: Komplexometrische Titrationen (Chelatometrie). XXIII. Xylenolorange als neuer spezifischer Indikator. (Tschechisch.) Chem. Listy **50**, 1440 (1956). — Reinl, W.: Prophylaxe bei Bleiarbeitern mit oralen Gaben von Dicalcium-Äthylendiamintetraessigsäure (Ca_2-EDTA). Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **6**, 5 (1956). — Rieders, F.: (1) Effects of intravenous disodium calcium ethylendiamine tetraacetate (Na_2Ca-EDTA) on urinary excretion of Pb, Fe, Cu and Zn in man. Federat. Proc. **14**, 382 (1955). — (2) Effects of oral Na_2Ca Ethylendiamine-Tetra-acetate (EDTA) on

distribution of Fe, Cu, Zn and Pb in rats. J. of Pharmacol. **113**, 45 (1955). — Rieders, F., and H. Brieger: Edathamil disodium calcium (Na_2Ca-EDTA): Absorption by the oral route — interactions with metals in vivo — diagnostic and therapeutic use. Proc. of 7th Annual Meeting, February 10—12, 1955. — Schwarzenbach, G., u. W. Biederman: Komplexon. IX. Titration von Metallen mit Äthylendiaminotetraessigsäure H_4Y. Endpunktindikation durch p_H-Effekt. Acta chim. Helvet. **31**, 459 (1948). — Schwarzenbach, G., W. Biederman u. F. Baugarten: Komplexon. VI. Neue einfache Titriermethoden zur Bestimmung der Wasserhärte. Acta chim. Helvet. **29**, 811 (1946). — Sidbury, J. B., J. C. Bynum and L. L. Fetz: Effect of chelating agent on urinary excretion: Comparison of oral and intravenous administration. Proc. Soc. Exper. a. Med. **82**, 226 (1953). — Teisinger, J., u. V. Fi erová: Einfluß des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure auf die Eisen- und Kupferausscheidung. (Im Druck.) — Teisinger, J., u. J. Srbová: (1) Zur Frage der Therapie der chronischen Bleivergiftung mit dem Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure. Pracovni lék. **8**, 163 (1956). — (2) Zur Frage der Therapie der chronischen Bleivergiftung mit dem Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure. Arch. Gewerbepath. **14**, 579 (1956). — Teisinger, J., J. Srbová u. K. Lu tinec: Einfluß des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure auf die Bleibindung in der Leber. Čas. lék. česk. (im Druck). — Teisinger, J.,R. Zumanova u. Žeužla: Bleibindung auf Erythrocyten und Bluteiweißstoffe. Pracovní lék. (im Druck). — Zahorski, W., Z. My lak u. J. Chmielowski: Therapeutische und prophylaktische Wirkung von Ca-EDTA im Verlaufe der Bleivergiftung. Medycyna Pracy **7**, 189 (1956).

Dr. J. Srbová und Prof. Dr. J. Teisinger, Praha II (ČSR), Karlovo nám. 33

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 581—585 (1957)

Aus der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus" Dresden — Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Crecelius)

Akute Vergiftung mit Dimethylsulfat

Von

Walter Nebelung, Dresden

(Eingegangen am 1. Juni 1957)

Infolge entsprechender Maßnahmen des Unfallschutzes sind lebensbedrohliche akute berufliche Vergiftungen durch Dimethylsulfat relativ selten. Durch Verkettung unglücklicher Umstände können jedoch bisweilen höchst gefährliche Zustände auftreten, die von ärztlicher Seite rasches zielbewußtes Handeln erfordern. Deshalb ist die Kenntnis dieser nicht alltäglichen akuten Krankheitsbilder, ihre eventuellen Folgezustände sowie deren Therapie unerläßlich. Das um so mehr, als mit zunehmender Industrialisierung die Möglichkeit von Unfällen dieser Art wächst.

Es soll deshalb über eine bei uns beobachtete schwere Intoxikation mit Dimethylsulfat berichtet werden. Schwefelsäuredimethylester (Dimethylsulfat) findet häufig als Methylierungsmittel Verwendung. Die farb- und geruchlose ölige Flüssigkeit zeigt lokal eine starke Ätzwirkung und wird auch von der Haut aus resorbiert. Gefahr besteht vor allem, wenn die Flüssigkeit erhitzt wird und dabei Undichtigkeiten der Apparatur vorkommen oder wenn infolge eines Schadens an den Aufbewahrungsgefäßen mehr oder weniger große Mengen in geschlossenen Räumen ausfließen, da die dabei entstehenden Dämpfe ihre Wirkung vor allem an den Respirationsorganen entfalten.

Pat. Paul K., 60 Jahre (Kr.-Bl. Nr. 5489, 1955), der als Laborarbeiter in einem pharmazeutischen Betrieb beschäftigt war, erhielt am 26. 10. 55 früh gegen 7 Uhr den Auftrag, einen etwa 4 m² großen und knapp 2 m hohen Schuppen zu säubern, in dem über Nacht infolge Beschädigung eines Regals unter anderem ungefähr 10 Liter Dimethylsulfat ausgelaufen waren. Nach Lüftung durch Öffnen der Schuppentür begab sich Pat. erstmalig etwa 9,15 Uhr mit einer Gasmaske in den Raum, um die zerbrochenen Flaschen herauszuschaffen. Da ihm die Maske bei der Arbeit hinderlich war, setzte er sie bald ab und behielt lediglich eine Schutzbrille auf. Später streute er Sand auf die Pfütze, die sich durch die ausgelaufene Flüssigkeit auf dem Zementfußboden gebildet hatte. Gegen 13 Uhr hielt er sich nochmals längere Zeit ohne irgendwelchen Schutz im Schuppen auf. Etwa um 15 Uhr trat ein rasch zunehmendes Brennen in den Augen auf, gleichzeitig hatte er beim Schlucken und Atmen das Gefühl, als sei der Hals geschwollen, später bestanden zunehmende Schmerzen sowie Erstickungsgefühl. Da er einen in der Nähe wohnenden Arzt nicht antraf, begab er sich selbst ins Krankenhaus. Hier erfolgte sofortige Aufnahme wegen einer starken Schwellung im Bereich des Rachens sowie einem rasch zunehmenden *Glottisödem*. Unter weiterer Verschlechterung des Allgemeinbefindens zeigte sich gegen 22 Uhr ein ausgeprägtes *Lungenödem*.

Auch in den folgenden Tagen war der Zustand bedrohlich. Die Temperatur stieg zeitweise über 39° an, es fanden sich Zeichen einer *Pneumonie*, die auch im Röntgenbild zur Darstellung kam. Pat. entleerte bei fast unstillbarem Husten große Mengen seröses, später eitriges Sputum. Gesicht und Lippen waren cyanotisch.

Eine Besserung erfolgte nur langsam. Es bestand noch lange eine *Bronchitis* mit *Kurzatmigkeit* und allgemeinem *Schwächegefühl*. Nach zunächst völliger *Aphonie* war die Stimme über 3 Monate hin heiser. Auch eine schwere *Conjunctivitis* bedurfte langwieriger ophthalmologischer Behandlung. Im Blutbild zeigten sich außer einer zeitweiligen Leukocytose mit Linksverschiebung, die wohl durch den Infekt der Respirationsorgane bedingt war, keine Besonderheiten. EKG, Urin, harnpflichtige Substanzen im Serum waren unauffällig. Die Röntgenuntersuchung des Magens ließ ein stark vergröbertes Schleimhautrelief erkennen. Dieser Umstand läßt im Zusammenhang mit der lange bestehenden Inappetenz sowie sonstigen gastritischen Erscheinungen an eine Ätzwirkung auch auf die Magenschleimhaut infolge verschluckten Speichels denken, um so mehr als bei dem Pat. in den letzten Jahren nie Beschwerden in diesem Sinne bestanden hatten.

Da mehrfach pathologische Serumlabilitätsproben und Elektrophoresewerte auffielen, wurde eine *Laparoskopie* durchgeführt, wobei sich Zeichen einer subchronischen Hepatitis fanden. Pat. war einige Jahre vorher wegen einer akuten Hepatitis stationär behandelt worden. Aus diesem Grunde schien es uns nicht berechtigt, einen unmittelbaren Zusammenhang der pathologischen Leberveränderungen mit der durchgemachten Intoxikation anzunehmen. Es muß wohl eher ein Folgezustand der akuten Hepatitis in Betracht gezogen werden, auch ließ die histologische Untersuchung des Leberpunktates, die in unserem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. GÜTTNER) erfolgte, Zeichen einer toxischen Verfettung vermissen. Die weitere Frage, ob die Vergiftung einen verschlimmernden Einfluß auf das pathologische Lebergeschehen ausübte, ist ebenfalls nicht zu beantworten.

Die *Behandlung* erfolgte zunächst mit Aderlaß sowie Injektionen von Strophanthin, Calcium, Traubenzucker, Embran und Penicillin. Später führten wir die bei uns übliche Leberschutztherapie in Verbindung mit Injektionen von Leberhydrolysat durch. Während der ersten Tage wurde außerdem reichlich Sauerstoff gegeben, auch die regelmäßige Anwendung eines Bronchitiskessels brachte dem Pat. wesentliche Erleichterung.

Nach Entlassung aus stationärer Behandlung am 26. 1. 56 erfolgte die weitere Überwachung in unserer Poliklinik. Im Anschluß an ein Heilverfahren im April 1956 hatte sich Pat. sichtlich erholt. Die Vitalkapazität war von 2000 auf etwa 3500 angestiegen, die katarrhalischen Erscheinungen im Bereich der Luftwege klangen fast völlig ab. Eine erneute Röntgenkontrolle zeigte keine pulmonalen Infiltrationsreste mehr. Im Mai nahm er die Arbeit als Handwerker in seinem alten Betrieb wieder auf.

Nachuntersuchung März 1957: Am Anfang des Jahres habe er mehrfach eine fieberhafte Bronchitis durchgemacht, seitdem zeige sich bei feuchtem Wetter wieder Husten und Auswurf, nach längerem Sprechen trete Heiserkeit auf. Die unteren Lungengrenzen sind an normaler Stelle zu percutieren, es besteht geringe Atemverschieblichkeit, über den unteren Lungenpartien hört man vereinzelt Giemen und Brummen bei etwas rauhen Atemgeräusch. Am Herzen ist physikalisch kein wesentlicher pathologischer Befund zu erheben. Die Röntgenkontrolle des Thorax ergibt keinen Anhalt für Infiltrationen, mehrfache Kontrollen der Vitalkapazität zeigen einen Durchschnittswert von 2700 (Sollwert des Pat. etwa 3500). Im EKG findet sich jetzt ein mehr steiltypischer Kurvenverlauf. Blutbild, Urin und Serumlabilitätsproben sind normal, Blutsenkung 22/45. Die Elektrophoresewerte lassen noch eine Erhöhung der γ-Globuline erkennen bei leicht verminderten

Albuminen, was wohl am ehesten durch das Fortbestehen der Leberparenchymschädigung zu erklären ist. Bei der laryngoskopischen Kontrolle fällt eine Rötung der Stimmlippenränder auf.

Der von uns beobachtete Fall zeigt große Ähnlichkeit mit den wenigen in der Literatur festgehaltenen akuten Vergiftungen mit Dimethylsulfat.

Balázs schildert eine Intoxikation, die etwa unter den gleichen Umständen wie die unsrige erfolgte. Auch hier kam es durch Zerbrechen eines Glasbehälters zum Ausfließen des Giftes. Erschwerend fiel dabei ins Gewicht, daß bei allen Beteiligten Unwissenheit über die Gefahr bestand, so daß das Krankheitsbild besonders schwer war und es zu einer tödlich verlaufenden Pneumonie in einem Falle kam. Weber berichtet über 3 Vergiftungen; in 2 Fällen bildete das Undichtwerden eines Kessels in einer chemischen Fabrik den Anlaß, aus dem Dimethylsulfat als sichtbarer Dampf ausströmte, im dritten Fall war wieder das Zerspringen eines Kolbens, der nur etwa 20 g Dimethylsulfat enthielt, die Ursache. Neben der Einwirkung auf die Schleimhäute zeigten sich hier auch Ätzungen der Epidermis an Oberschenkeln und Genitalien. Der Tod trat infolge einer hochfieberhaften Pneumonie ein. — Schließlich führt in neuerer Zeit Moeschlin ein typisches Beispiel an. Der Unfall ereignete sich ebenfalls in einem chemischen Betrieb.

Die *therapeutischen Maßnahmen* waren in allen Fällen etwa die gleichen wie die von uns ergriffenen (Aderlaß, Strophanthin- und Calciuminjektionen, Penicillin).

Bezeichnend ist bei allen Erkrankten eine *Latenzzeit* von mehreren Stunden. Besonders verhängnisvoll wirkt sich diese insofern aus, als die Betroffenen durch keinerlei unangenehme Sensationen auf die Gefahr hingewiesen werden. Später treten dann, wie bereits erwähnt, Reizerscheinungen an den Schleimhäuten auf, wobei es zu Conjunctivitiden, eventuell zu Hornhautschädigungen sowie zu mehr oder weniger starker Verätzung im Bereich des Respirationstraktes bis zu den Bronchien kommen kann. Als erstes alarmierendes Symptom findet sich häufig ein Glottisödem. Als Ursachen für die besondere Exposition dieses Gebietes werden Stauung des Luftstromes in der Kehlkopfenge, ferner die geringere Durchblutung und Schleimabsonderung als in anderen Teilen der Atemwege angesehen.

Weitere Gefahren bestehen im Auftreten des toxisch bedingten Lungenödems nach 6—8 Std mit Atemnot, starker Unruhe, unstillbarem Hustenreiz und Cyanose oder in der rasch sich entwickelnden Pneumonie, die in der Zeit vor Einführung der Antibiotica selbst bei weniger schweren Fällen tödlich verlief. Für diese so schnell auftretende Infektion muß die Zerstörung des als Schutzvorrichtung wirkenden Flimmerepithels angeschuldigt werden, da damit ein massiver Angriff der Bakterien im gesamten Respirationstrakt möglich ist.

Auch Hämolyse, Ikterus und Nierenentzündung wurden beobachtet. Ob es sich bei toxischen Verfettungen von Myokard, Leber und Niere mehr um Folgen einer Hypoxämie als um direkte Giftwirkung handelt, ist nicht sicher entschieden.

In einem von WEBER beschriebenen Fall wurde eine *Sektion* durchgeführt. Dabei zeigte sich eine bräunlichgelb gefärbte völlig zerstörte Schleimhaut in Larynx, Trachea und den großen Bronchien. Beide Lungenunterlappen waren hepatisiert. Zahlreiche Petechien bestanden im Bereich der Lungen, im Perikard und Endokard sowie in Duodenum und Nierenbecken. Die Leber zeigte eine trübe Schwellung. Ähnliche Autopsiebefunde konnten auch nach Tierversuchen erhoben werden.

Die *Prognose* hängt natürlich zunächst einmal von der Dauer der Einwirkung und Konzentration der Dämpfe ab, denen der Vergiftete ausgesetzt war. Ähnlich wie bei Phosgen ist der Grad der Schädigung proportional dem Produkt aus diesen beiden Faktoren. Da bereits bei niederen Temperaturen eine relativ große Flüchtigkeit besteht, genügen mitunter schon kleine Mengen, um eine Intoxikation hervorzurufen. BÖRNER berichtet über einen Todesfall an Atemlähmung durch ein Likörglas voll Dimethylsulfat.

Weiterhin scheinen die Aussichten wesentlich günstiger, wenn die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen möglichst rasch eingeleitet werden. Vor allem ergeben völlige Ruhigstellung und Schonung des Patienten bereits in der symptomlosen Latenzzeit eine bessere Prognose.

Als *Folgeerscheinungen* der Verätzung des Respirationstraktes werden chronische Bronchitiden beschrieben. Auch kann durch eine anhaltende Laryngitis dauernde Heiserkeit eintreten. Die Entzündungserscheinungen an den Augen klingen, sofern keine Hornhautgeschwüre aufgetreten sind, meist nach einigen Wochen ab. Eingehende Untersuchungen über Spätfolgen nach Einwirkung von Dimethylsulfat liegen nicht vor.

In diesem Zusammenhang kann man jedoch auf die Beobachtungen von ROSTOSKI und CRECELIUS hinweisen, die an einer Anzahl von Arbeitern aus einer Cellulosefabrik gemacht wurden. Diese hatten eine akute Intoxikation mit Sulfitgas durchgemacht, das eine ähnliche Wirkung auf die Atemwege wie Dimethylsulfat zeigt. Bei diesen Kontrollen, die sich zum Teil über 3 Jahre erstreckten, traten bei einem Teil der Betroffenen ebenfalls chronische Bronchitiden, Lungenemphysem und Bronchiektasen auf. Ein Arbeiter starb $10^1/_2$ Monate nach dem Unfall an eitriger Bronchitis mit Bronchiektasen und Emphysem.

Auch bei unserem Patienten deuten die $1^1/_2$ Jahre nach der Vergiftung erhobenen Befunde mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf einen chronischen bronchitischen Prozeß hin. Dafür sprechen die mehrfach aufgetretenen akuten bronchitischen Schübe. Die Einschränkung der Vitalkapazität sowie der früher nicht vorhandene altersunphysiologische Steiltyp im EKG lassen an ein beginnendes Emphysem denken. Die häufige Heiserkeit zeigt, daß auch im Bereich des Kehlkopfes keine restitutio ad integrum stattgefunden hat, was durch die Spiegelung bestätigt wurde.

Noch einige Worte zum *Mechanismus der Giftwirkung:*

Weber kommt auf Grund von Experimenten an Kaninchen und Hunden zu der Auffassung, daß das unzersetzte Molekül in jedem Falle die toxischen Erscheinungen bedingt. Nach Ansicht der Mehrheit der Autoren spielt jedoch eine resorptive Wirkung des nicht dissoziierten Stoffes nur bei Aufnahme erheblicher Giftmengen eine Rolle. Es kommt dann zu zentral bedingten Krämpfen, Blutdruckabfall, Lähmung und Koma, wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte. Außerdem ist noch eine Wirkung auf die Fermente zu diskutieren, da in vitro eine Hemmung der Blutkatalase durch Dimethylsulfat noch in einer Verdünnung von 1:50000 erfolgt (Wachtel).

Im allgemeinen zerfallen die eingeatmeten Dämpfe oder Nebel auf den Schleimhäuten infolge Hydrolyse zu Schwefelsäure und Methylalkohol. Durch die frei werdende Säure kommt es damit zu den bekannten Schleimhautschädigungen, ähnlich wie bei Phosgen oder Chlor.

Zusammenfassung

Es wird über eine akute Vergiftung mit Dimethylsulfat berichtet und es werden ähnliche in der Literatur beschriebene Fälle angeführt. Bezeichnend ist stets eine symptomlose Latenzzeit von mehreren Stunden, dann kommt es vor allem zur Schädigung an den Atemwegen. Als Hauptgefahren drohen Glottis- und Lungenödem oder eine Pneumonie, wodurch ein Teil der Krankheitsbilder tödlich verläuft. Die Prognose hängt von der Dauer und Intensität der Gifteinwirkung ab, sie ist um so günstiger, je früher die therapeutischen Bemühungen einsetzen. Als Spätfolgen können chronische Laryngitiden und Bronchitiden entstehen, was auch bei dem von uns beobachteten Patienten der Fall zu sein scheint. Verschiedene Möglichkeiten über das Zustandekommen der toxischen Wirkung werden diskutiert.

Literatur

Balázs, J.: Dimethylsulfat-Vergiftung. Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle A 414 **5**, 47 (1934). — Börner, R.: Ein Fall von Selbstmord mit Dimethylsulfat. Frankf. Z. Path. **41**, 367 (1931). — Flury, F., u. F. Zernik: Schädliche Gase, S. 368. Berlin: Springer 1931. — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Aufl., S. 153. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — Rostoski, O., u. W. Crecelius: Zur Kenntnis der Sulfitgasvergiftungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 107 (1930). — Weber, S.: Über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Dimethylsulfates) und einiger verwandter Ester der Fettreihe. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **47**, 113 (1901).

Dr. Walter Nebelung, Medizinische Akademie „Carl Gustav Carus"
Dresden-A 19, Medizinische Klinik

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 586—596 (1957)

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

Zur Frage der Silikosegefährdung von Porzellanunterglasurmalern

Von
H. Otto und F. Winter, Erlangen

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Mai 1957)

Es ist zweifellos ebenso ein sozialhygienisches wie ein betriebswirtschaftliches Problem, eine Staubgefährdung in einschlägigen Berufszweigen rechtzeitig zu erkennen. Die Porzellanindustrie stellt immer noch einen hohen Prozentsatz der anerkennungspflichtigen Berufskrankheiten im Sinne der Ziffer 27a der 5. Verordnung der Bundesrepublik. In der vorliegenden Arbeit wird aus gegebenem Anlaß speziell die Frage der Silikosegefährdung bei Unterglasurmalern untersucht. Es handelt sich hierbei um eine relativ kleine Gruppe unter der Gesamtberufstätigenzahl der Porzellanarbeiter. Man könnte zunächst zu der Auffassung neigen, daß jemand, der — wie die Berufsbezeichnung auszusagen scheint — lediglich Porzellan bemalt, kaum einer Staubgefährdung ausgesetzt sein könne. Ein Silikoseverdacht oder eine bestehende Silikose könnten die Vermutung schließlich aufkommen lassen, es handle sich um Residuen einer früheren staubgefährdeteren Beschäftigung. Eine solche Auffassung wird allerdings den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht. Die Unterglasurmaler stellen eine zahlenmäßig sehr kleine, aber hochqualifizierte Beschäftigtengruppe in der Porzellanindustrie, sie üben oft genug nach dem Beweis ihrer Eignung jahrzehntelang ihre Arbeit aus und laufen somit Gefahr, in Verkennung einer möglichen Gefährdung bei ihrer Tätigkeit fehlbeurteilt zu werden.

Es ist zunächst entscheidend notwendig, sich eine Vorstellung von dem rein technischen Arbeitsvorgang zu verschaffen. Für die Unterglasurbemalung wird geformte Porzellanmasse, also das in der Form fertige Stück, zunächst bei einer Temperatur von 850—1000° C vorgebrannt (verglühtes Porzellan). Dadurch entsteht ein Stück sprödes und poröses Rohporzellan, das man leicht zerbröckeln kann. In diesem Zustande werden die Stücke bemalt, besser gesagt koloriert. Hierzu kommen besondere Farben zur Verwendung, meist wäßrige Suspensionen von Metalloxydgemischen, denen vor der Verarbeitung noch ein Flußmittel zugesetzt wird. Einzelheiten der Zusammensetzung des Flußmittels sind betriebsgebunden, in jedem Fall enthält es aber etwa 30% Kaolin, Feldspat und Quarzmehl. Vielfach verwendet man zur Bemalung auch schon einen 20—50%igen Zusatz von Glasur zur Farbe.

Ein homogenes Auftragen der wäßrigen Suspensionen mit dem Pinsel ist wegen der hohen Saugkraft der Unterlage nicht möglich, da, insbesondere bei großen Flächen, fleckige Muster entstehen. Um diesem Nachteil zu entgehen, wird die Farbe mit einem Spray-Apparat aufgesprüht entsprechend dem üblichen Farbspritzverfahren. Abdeckschlabonen sind nicht üblich und wegen der Vielgestaltigkeit der Formen der Rohstücke auch schwer zu verwenden. Der Nachteil dieses Spritzverfahrens, die Unmöglichkeit, scharfe Randkonturen der Zeichnungen zu erzielen, wird dadurch wettgemacht, daß aus der gespritzten Fläche die überschüssige Farbe nach dem raschen Trocknen mühelos mit jedem Pinsel zu entfernen ist. Der eigentliche an die individuellen Fähigkeiten des Arbeiters gebundene Vorgang des „Malens" besteht also weniger im Auftragen, als vielmehr in einem der Bildvorlage möglichst genau entsprechenden Entfernen von Farbe. In einer bestimmten Reihenfolge wird auf diese Weise Schritt für Schritt das Rohstück der Vorlage entsprechend koloriert.

Bei der Farbentfernung mit dem Pinsel schabt sich aber auch Staub von dem nur locker gebundenen Porzellan mit ab, denn auch von dem unbemalten Formstück läßt sich mit dem Pinsel ein feiner, weißer Staub entfernen. Auf dem bemalten Formstück liegt also nach der Pinselretusche eine Staubschicht, die sich offenbar aus Farb- und Porzellananteilen zusammensetzt. Diese Staubschicht wird mit einem Preßluftgebläse jeweils entfernt.

Der Unterglasurmaler arbeitet zwar vor einem abzugähnlichen Kasten, der an eine Exhaustoranlage angeschlossen ist. Die ganze Einrichtung hat den Zweck, den Staub von den Atemwegen fernzuhalten, der in erster Linie beim Entfernen der Farbe mit dem Pinsel und insbesondere mit dem Preßluftgebläse aufgewirbelt wird. Es liegt mehr in der individuellen Natur des Arbeitsprozesses als an der Saugkraft der Exhaustoranlage, daß dies Ziel nur sehr unvollkommen erreicht wird. Der Arbeitsvorgang spielt sich weniger in, als vielmehr vor der Öffnung des Abzugs ab. Dort ist der Sog des Exhaustors aber so gering, daß er kaum Zigarettenrauch bewegt. Hier findet aber die größte Staubentwicklung statt. Auf allen Gegenständen im Arbeitsraum liegt eine intensive Staubschicht, das Sonnenlicht zeigt ein Tyndallphänomen. Ein stärkerer Zug der Exhsuatoranlage ist für die Beschäftigten subjektiv unangenehm, da sie einer ständigen Erkältungsgefahr ausgesetzt wären.

Nach der fertigen Bemalung werden die Porzellangegenstände glasiert, d. h. sie werden in eine Glasurmasse eingetaucht und dann bei einer Temperatur von etwa 1400° C gebrannt, wobei das Porzellan seine eigentliche Stabilität erst erhält.

So weit liefert also schon eine konkrete Analyse des technischen Arbeitsvorganges Anhaltspunkte dafür, daß bei der Unterglasurmalerei ein Betriebsstaub anfällt, der neben der Farbkomponente auch Porzellanstaub enthält; der mengenmäßige Anteil ist vorerst nicht abzuschätzen. Es ist Angelegenheit des experimentellen Teils, diese Vermutung zu stützen oder zu beweisen.

Der Betriebsstaub (Atemstaub) ist also offenbar aus folgenden Komponenten zusammengesetzt: 1. Farbstaub mit Flußmittelzusatz; 2. abgeschabter Porzellanstaub.

Zur näheren Untersuchung lagen uns vor: 3 reine Porzellanfarben ohne Zusätze, 2 malfertige Porzellanfarben mit Flußmittelzusatz, Betriebsstaub, pulverisiertes Rohporzellan zu Kontrollzwecken.

Es schien darüber hinaus notwendig, die Gewebswirksamkeit der angeführten Staube in Vergleich zu setzen mit der eines oder mehrerer

sicher inerter Staube und der eines sicher fibrogenen Staubes. Daher wurden zur Untersuchung, um Parallelen zu den Porzellanfarben zu bekommen, weiße, reine Farbkörper verwendet. Zum Vergleich mit einem sicher fibrogenen Material wurden die Erfahrungen aus früheren Versuchen mit Quarzstaub verwendet (Otto und Erhardt).

Experimenteller Teil

1. Versuchsanordnung

Zur Untersuchung der vorliegenden Substanzen auf ihre Gewebswirksamkeit erschien der Peritonealtest als Methode der Wahl geeignet, eine fibrogene Komponente bei den einzelnen Staubsorten experimentell zu erfassen. Es besteht wohl kein Anlaß, den eindeutig positiven Ausfall des Peritonealtestes bei fibrogenen Stauben entscheidend abzuwerten mit dem Hinweis auf die andersartige Lokalisation und die kurze Frist der Reaktionsbedingungen. Nach der von Rüttner gegebenen Methodik wurde destilliertes Wasser als Suspensionsmittel verwendet, um die bei Anwesenheit von Elektrolyten möglichen Koagulationseffekte zu vermeiden. Die Versuchsdauer wurde auf 5 Wochen angesetzt, da die meisten Autoren aus der Reaktion nach dieser Zeit die Fibrogenität eines Staubes beurteilen.

2. Material

Folgende Substanzen wurden intraperitoneal injiziert:

a) Reine weiße Farbkörper. In den Versuch wurden Titandioxyd (TiO_2) und Zirkondioxyd (ZrO_2) genommen. Beide Materialien wurden von der Herstellerfirma als Staube in der für die Versuche benötigten Korngröße von 90% $< 3\mu$ geliefert, so daß eine weitere Bearbeitung vor der Applikation nicht notwendig war. Es handelt sich um Farben, die vielfach üblich sind.

b) Reine Vorzellanfarben. Es wurden 3 verschiedene, fabrikfertige Porzellanfarben ohne Zusätze gewählt, für die von der Herstellerfirma folgende chemische Zusammensetzung angegeben wurde: B_1: PbO, Sb_2O_5, B_2: CoO, Al_2O_3, B_3: CoO, Cr_2O_3. Diese Farben werden hergestellt, indem die Bestandteile miteinander verglüht werden. Das Glühgut wird dann naß vermahlen; etwa 90% der Farbstaube lag in der Korngröße um 2μ.

c) Porzellanfarben mit Zusätzen. Dabei handelte es sich um eine braune (C_1) und um eine graue (C_2) malfertige Farbe mit einem Flußmittelzusatz, dessen genaue Zusammensetzung nicht zu erfahren war. Die beiden Materialien wurden getrocknet und dann im Diamantmörser zerkleinert. Damit wurde die erstrebte Korngröße weitgehend erreicht, mit Hilfe des Schlämmverfahrens nach Atterberg wurden die Kornfraktionen über 3μ ausgesondert und verworfen.

d) Betriebsstaub. Zur Verwendung kamen Staubproben, die an den Arbeitsplätzen von Unterglasurmalern gesammelt wurden. Es ist natürlich in Rechnung zu stellen, daß die Farbbeimengung je nach dem Fabrikationsprogramm wechselt. Ein lückenloses Austesten aller von Fall zu Fall möglichen Unterglasurfarben schien indessen zur Beantwortung der gestellten Frage unnötig. Um auch hier einheitlich kleine Korngrößen in den Versuch nehmen zu können, wurde der Betriebsstaub ebenfalls gemörsert und ausgeschlämmt.

e) Umgekehrt geschlämmter Betriebsstaub. Es war zu erwarten und ließ sich mikroskopisch bestätigen, daß der Betriebsstaub im wesentlichen in zwei Komponenten vorliegen würde, nämlich Farbstaub und Porzellanstaub. Mengenmäßig überwog mikroskopisch der opake nichtkristalline Farbstaub. Da die Gefahr bestand, daß der inerte Farbstaub die fibrogene Wirkung des Porzellanstaubanteils

im kurzfristigen Tierversuch überdecken würde, wurde versucht, diesen Farbstoffanteil wenigstens weitgehend abzusondern. Bei der Ausführung dieses Vorhabens kam uns zur Hilfe, daß der Farbstoff in der Größenordnung sich von eben noch optischer Nachweisbarkeit bis etwa 6 μ verteilte. Das Maximum der Verteilung lag über etwa 2—3 μ. Die andere Fraktion, der Porzellanstaub, erstreckte sich in der Größenordnung von 2 μ bis herauf zu 30 μ und gröber mit einem relativen Maximum bei 5—7 μ. Die beiden Verteilungskurven überschnitten sich also gerade im Größenordnungsbereich der „lungengängigen" Kornfraktionen. Die Möglichkeit, wenigstens den größten Teil des Farbstaubes vom Porzellanstaub zu trennen, bestand darin, den einheitlich graublau gefärbten Betriebsstaub auf dem Boden eines hohen Zylinders einem ständig auf ihn einwirkenden Wasserstrahl auszusetzen. Durch die Flüssigkeitsbewegung wurden die Staubpartikel aufgewirbelt, wobei sich die grobkörnigere Fraktion infolge ihrer hohen Sedimentierungsgeschwindigkeit durch Regulierung des Wasserstrahles dann gerade noch absetzen konnte, während die kleineren Teilchen im Überlauf mitgerissen wurden. Es wurde also eine Art umgekehrtes Atterberg-Verfahren angewendet. Der bleibende Rückstand war weißgrau und zeigte sich mikroskopisch und polarisationsoptisch von der gleichen Beschaffenheit wie der Porzellanstaub mit nur geringen Mengen Farbstaub vermengt. Die Korngröße dieses umgekehrt geschlämmten Staubes begann bei 8—10 μ. Durch Mörsern dieses neugewonnenen Staubes gelang es, eine einheitliche Korngröße von etwa 3 μ zu erzielen, die in den Versuch genommen wurde.

f) Porzellanstaub. Bruchstücke der bei 950—1000° C vorgebrannten Porzellanmasse wurden im Diamantmörser zerkleinert und der Staub nach dem Atterberg-Verfahren geschlämmt, so daß auch hier eine einheitliche Korngröße $\approx$ 3 μ erreicht werden konnte. Das Material hatte nach Angabe der Porzellanmanufaktur folgende Zusammensetzung: etwa 50% Tonsubstanz, 28,5% Quarz, 21,5% Feldspat.

3. Methode

Von jeder der auf diese Weise gewonnenen Staubsorten wurde eine sorgfältig abgewogene Menge bei 180° C 1 Std lang trocken sterilisiert und in einer 1%igen Aufschwemmung in Aqua bidest. steril. injiziert. Jede Suspension wurde einer Serie von 6 Mäusen appliziert, wobei jedem Tier der Serien A, B, C und D 1 cm³ der Suspension mit einem ungefähren Gehalt von 10 mg Trockensubstanz, den Tieren der Serien E und F je 0,5 cm³ mit einem Gehalt von etwa 5 mg Trockensubstanz injiziert wurden.

Die Tiere aller Versuchsserien wurden nach 5 Wochen getötet und die Veränderungen im peritonealen Gewebe an Schnittpräparaten sowie an Häutchenpräparaten von Netz und Mesenterium histologisch untersucht.

4. Ergebnisse

In der Versuchsserie B traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion Ausfälle auf. Die mit B_1 gespritzten Tiere verendeten alle innerhalb von 3 Tagen. Von den Serien B_2 und B_3 verendeten je 3 Tiere, von der Serie C_2 4 Tiere innerhalb der ersten Woche nach der Injektion. Diese Ausfälle dürften teils auf interkurrente Infekte, überwiegend aber auf Schwermetallvergiftungen zurückzuführen sein. Die Klärung dieser Frage stand in der vorliegenden Arbeit nicht zur Diskussion.

Die Versuchsserien A, C_1, D, E und F zeigten keine Ausfälle.

Um einen unnötigen Textumfang zu vermeiden, können die Befunde der Versuchsgruppen A, B und C im Zusammenhang besprochen werden, obwohl sie unter sich nicht völlig einheitlich waren. Im Vordergrund stand jedoch entscheidend ein mehr oder minder ausgedehnter Pigmentierungseffekt in Form teils diffuser, teils mehr herdförmiger Farbpartikelablagerungen. Es zeigte sich, daß die Tendenz zur Aggregation zu kleinen weichen Knötchen mit 1—2 cm Durchmesser durchaus bei einzelnen Staubsorten bevorzugt nachweisbar war. Sie ließ sich auch nach einheitlicher Verwendung von Aqua dest.-Suspensionen nicht

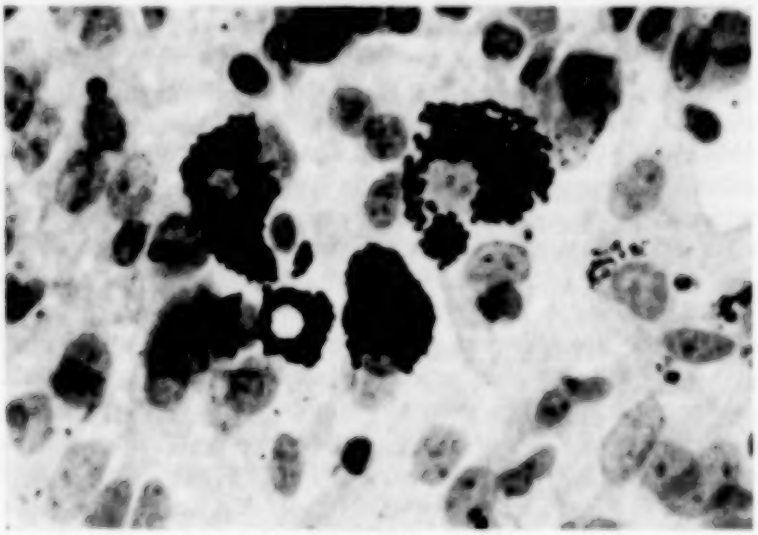

Abb. 1. Reaktionslose Phagocytose von TiO_2 im Häutchenzupfpräparat (M 1497). Vergrößerung 1500fach. Eisenhämatoxylin

immer vermeiden, so daß wir den Eindruck gewannen, daß dieser Koagulationseffekt von Stauben auch materialspezifisch und vielleicht von Oberflächenpotentialen abhängig ist. Im besonderen Maße zur diffusen Pigmentation tendierten die Vergleichsstaube TiO_2 und ZrO_2. Bevorzugte Lokalisationen waren neben Einstichstelle, Netz und Mesenterium auch die serösen Überzüge von Leber und Milz, die Facies abdominalis des Zwerchfells und insbesondere das hauchdünne Ligamentum hepatolieneale, das sich auch vorzüglich zur Anfertigung von Häutchenzupfpräparaten eignet. Für das subtilere Studium der Phagocytosevorgänge waren diese Häutchenpräparate ideal (s. Abb. 1). Bemerkenswert war einheitlich in den Zupfpräparaten aller Versuchsgruppen A—E eine beträchtliche Zunahme der Mastzellen. In histologischen Schnittpräparaten konnte eine Phagocytose auch in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, im Milzreticulum und in einzelnen paraaortalen Lymphknoten bis herauf zum Lungenhilus nachgewiesen werden.

In den Schnittpräparaten aus Netz und Mesenterium fanden sich sehr unterschiedlich große Depots, teils in Form kleiner Gruppen von

prall mit Staubpartikeln beladenen Reticulumzellen, teils als gesinterte Aggregate unorganisierter Staubmassen, die von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben wurden. Eine solche Aggregation trat vorwiegend in den Gruppen B und C auf. Hier fand sich auch gelegentlich eine mehr oder minder ausgeprägte Septierung der Knötchen mit läppchenartiger Aufteilung (s. Abb. 2). Die Befunde erinnerten durchaus an die Graphitstaubknötchen von RÜTTNER. Die Faserbildung entsprach aber der einer lokalen Fremdkörperabkapselung, wobei die eingeschlossene Staubmenge entscheidend überwog. Es sei hervor-

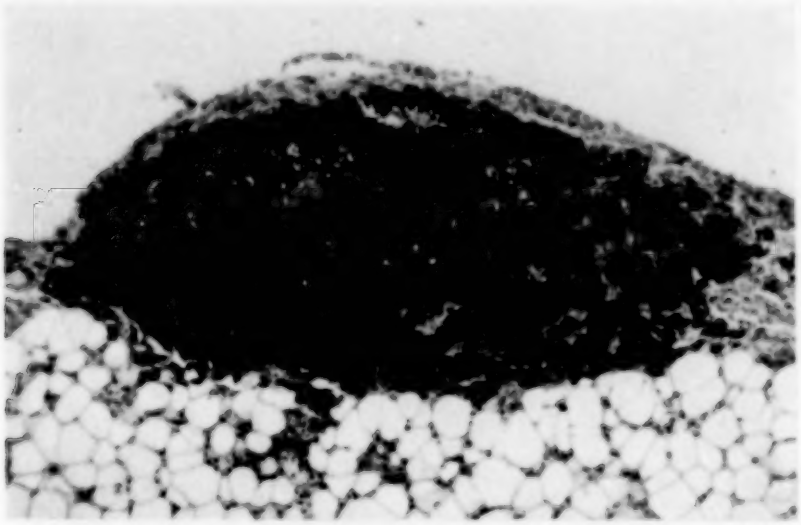

Abb. 2. Bindegewebig organisiertes Depot durch malfertige Unterglasurfarbe. HE

gehoben, daß sich faßbare Unterschiede der Gruppen B und C, also der Porzellanfarben mit und ohne Flußmittelzusatz, nicht ergaben.

Ein deutlicher Unterschied in der biologischen Abwehrreaktion bestand dagegen schon bei der Gruppe D (Betriebsstaub), wenn auch weniger im makroskopischen als vorwiegend im mikroskopischen Bild. Makroskopisch fand sich zwar auch ein Überwiegen kleinerer Knötchen unter 1 mm Durchmesser, vorwiegend wiederum im Mesenterium und im Ligamentum hepatolienale. Indessen stand deren Zahl doch gegenüber der disseminierten Aussaat miliarer Knötchen bei reinem Quarz zurück.

In den histologischen Stufenschnitten herrschte ein Nebeneinander von reaktionsloser Phagocytose und unterschiedlich großen fibrösen Knötchen. Die Phagocytose war in der Regel beschränkt auf kleinste Komplexe und Gruppen einzelner Speicherzellen. In ihrer Nachbarschaft bestand im allgemeinen eine dichte lymphoplasmocytäre Infiltration. Die Knötchen wechselten stark in der Größe, es fanden sich nicht jene oft perlschnurartigen Formationen von aneinandergereihten, zwiebelschalenförmig geschichteten, hyalinen Knötchen einheitlicher

Größe wie beim Quarz. Kleinere Knötchen zeigten allerdings eine deutliche Schichtung mit kräftiger Faserbildung, die Knötchen waren aber im allgemeinen doch zellreicher (s. Abb. 3). Alle Knötchen kleineren und mittleren Kalibers hatten einheitlich eine kräftige Faserbildung. Die häufig hyalinisierten Fasern schienen aber überwiegend das Zentrum zu regellos durchflechten, indem sie in ihrem Maschenwerk kleinere Staubdepots einschlossen. Zwar ließ sich immer wieder auch eine konzentrische Faserschichtung nachweisen, daneben fanden sich aber strahlig im Fett verankerte Faserknötchen, ein Befund, der u. E. beim

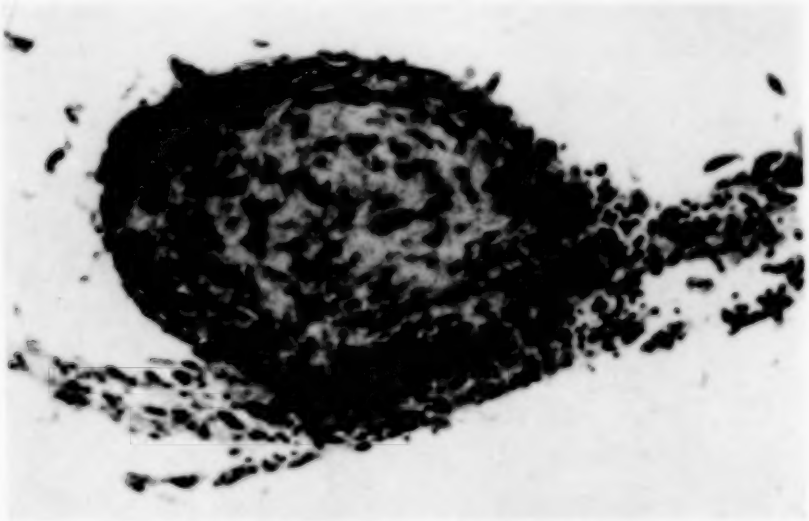

Abb. 3. Faserknötchen durch Betriebsstaub

Quarz nicht zu beobachten ist (s. Abb. 4). Auf Stufenschnitten zeigte auch das Zentrum der Knötchen ein hyalinisiertes Fasergeflecht, mit Ausnahme allerdings von übergroßen Aggregaten von 2—3 mm Durchmesser, die zwar von einer kräftigen bindegewebigen Kapsel mit Staubzellenwall und lymphoplasmocytärer Infiltration umgeben waren, im Zentrum aber aus unorganisierten Staubmassen bestanden, zwischen die gelegentlich Cholesterinkristalle eingelagert waren.

Der umgekehrt geschlämmte Betriebsstaub und der Rohporzellanstaub ergaben ein sehr ähnliches Bild. Auch mit diesen Materialien wurde nicht das typische Bild von reinem Quarzstaub erzeugt. Die Aussaat erschien makroskopisch zwar ausgeprägter und disseminierter, war aber nicht als Kriterium zu verwerten. Auch mikroskopisch zeigten sich Knötchen, die die angestrebte Architektur offenbar nicht erreicht hatten. Es entwickelte sich zwar ein kräftiges Fasergeflecht, das aber lange ungeordnet blieb und häufig diffus ins Netz einstrahlte. Nach dem Grad der Fibrose aus dem Verhalten im Peritonealtest beurteilt, wäre der Porzellanstaub zwischen Quarz- und Glasstaub einzuordnen. Bei letzterem beobachtet man auch eine geringe Faserneubildung

(Otto und Erhardt), die offenbar vorwiegend als bindegewebige Abkapselungsreaktion aufzufassen ist. Im Einzelschnitt bestimmter Schichthöhe durch Glasstaubknötchen kann allerdings ein ähnliches Bild resultieren, indessen ergibt sich aber stets eine andere Staub-Faserbilanz.

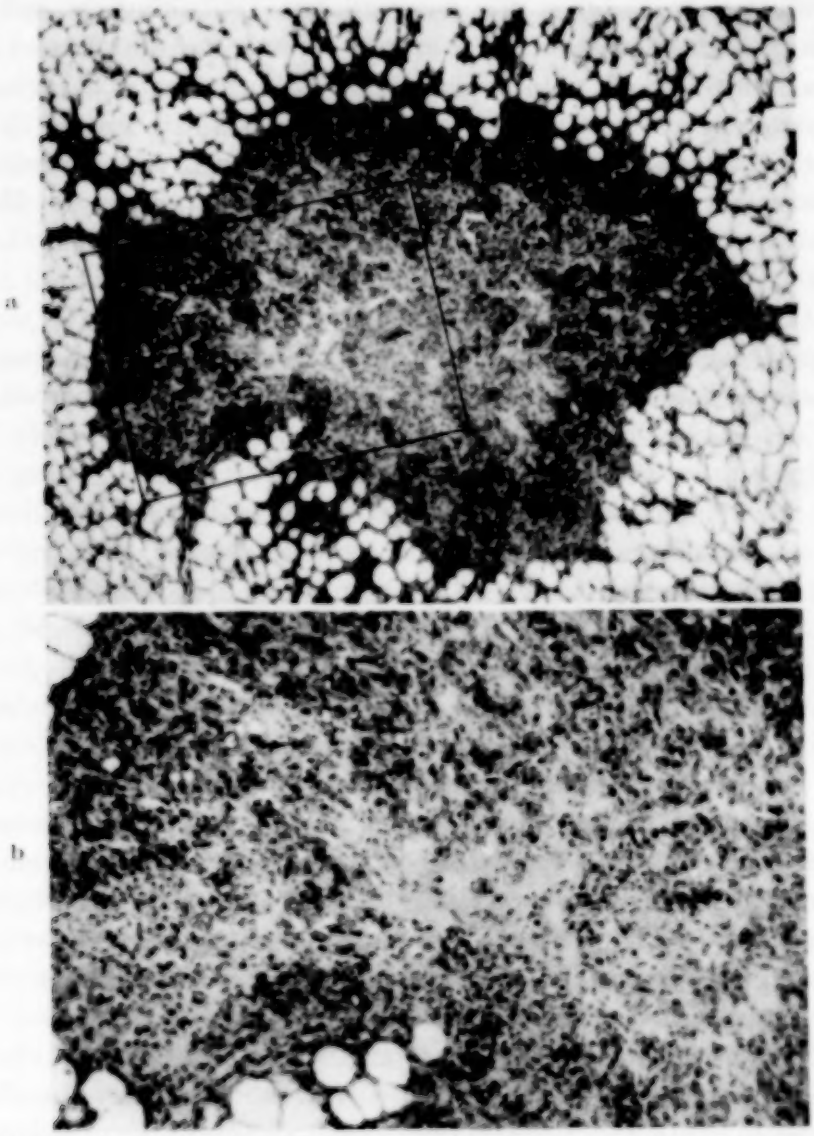

Abb. 4a u. b. a Strahlig im Netz verankertes Knötchen durch Betriebsstaub; b Ausschnittvergrößerung von a

Die Häutchenpräparate erwiesen sich zur Charakterisierung der fibrogenen Staubwirkung als weniger geeignet. Bei den fibrogenen Stauben D—F fanden sich zwar reichlich mächtig hypertrophe Milchflecken mit sehr dichter lymphocytärer, oft auch überwiegend plasmocytärer Infiltration. Sie lagen regellos im Netz, häufig mit sehr zelldichtem Zentrum. Der Befund einer reaktionslosen Phagocytose war nur ganz selten nachweisbar, und insofern bestand allerdings ein Unter-

schied gegenüber den Zupfpräparaten der Gruppen A—C. Es ist kaum zweifelhaft, daß ein fibrogener Staub im Gewebe ein Entzündungsreiz für seine Nachbarschaft ist. Das zeigt immer wieder auch die chronisch-entzündliche Infiltration der Knötchenperipherie, die lymphoplasmocelluläre Infiltration der vergrößerten Milchflecken sowie die Aktivierung der regionalen Lymphknoten. Diese Befunde lassen immer noch in erster Linie an eine chemisch wirksame Noxe von seiten des Staubes denken, wie sie auch lange Zeit als allein gültig für die Silikoseentstehung angesehen wurde. Neuere Auffassungen von Seifert und Jäger verlegen bekanntlich das entscheidende ätiologische Moment der Faserentstehung in den Bereich molekularer Valenzen an der Mineraloberfläche.

Beurteilung

Die praktische Anwendung von Schlußfolgerungen aus dem Verhalten eines Staubes im Peritonealtest mag auf Bedenken stoßen, die sich aus der beobachteten Unspezifität dieses Testes herleiten. Über die Deutung von Knötchenbefunden vom Typ bindegewebig abgekapselter Materialdepots als fibrogene oder nicht-fibrogene Reaktion scheinen die Meinungen auseinander zu gehen. Neben Phagocytose in Speicherzellen haben wir solche Knötchen auch bei sicher inerten Materialien beobachtet (TiO_2, ZrO_2 und Fe_2O_3). Progredienz zeigen solche Knötchen allerdings auch nach mehrmonatiger Latenz nicht.

Der typische Knötchenbefund beim Quarz wird bei Berücksichtigung des Zeitfaktors von einem anderen Material nicht imitiert. Erst nach längeren Zeitintervallen entstehen auch bei anderen Stauben typische fibrotische Knötchen. Man muß diese Befunde in der Abschätzung der fibrogenen Wirksamkeit eines Staubes wohl mitberücksichtigen, auch wenn dem zunächst widersprechende Ergebnisse aus Inhalationsversuchen entgegenstehen. Diese Ergebnisse eines kontinuierlichen Gradienten ansteigender fibrogener Wirkung des Spektrums verschiedener Industriestaube entspricht durchaus den klinischen Erfahrungen. Auch hier zeigt sich ein unterschiedlicher Grad der Gefährdung in Abhängigkeit von der speziellen Staubexposition (Kohlenhauer, Kaolinarbeiter, Sandsteinhauer, Quarzmühlenarbeiter). Das zunächst rein im klinischen Befund sich äußernde Gefährdungsrisiko findet ja gleichfalls seinen Niederschlag in der Variabilität des morphologischen Bildes der verschiedenen Staublungentypen. Herkömmlicherweise wird entscheidend der Grad der Fibrose pathogenetisch gewertet und ausschließlich zurückgeführt auf die Anwesenheit von Quarz als mehr oder minder großem Anteil des Gesamtstaubes. Begünstigend mußte für eine solche Einstellung notwendigerweise die textliche Formulierung der Verordnung über die Anerkennung von Berufskrankheiten wirken (jetzt 5. Verordnung, Ziffer 27a). Die wissenschaftliche Grundkonzeption in dieser Verordnung räumt den SiO_2-haltigen Stauben das Primat des

allein berechtigten Entschädigungsanspruches ein mit einer Unabdingbarkeit, die wissenschaftlich in dieser Ausschließlichkeit sehr problematisch ist. Abgesehen von der durchaus heterogenen Reagibilität z. B. von Silicaten und Quarz, die in dieser Form sehr uniform summiert wird, besagt doch die Auslegung, daß alle anderen Staube keine pathogenetische Bedeutung haben könnten. Es ist doch wohl sehr die Frage, ob die physiologische Speicherkapazität der Lunge nicht auch von inertem Material überfordert werden kann. Die bisherige wissenschaftliche Staublungenforschung hat in erster Linie der *Qualität* des Staubes ihr Interesse zugewendet. Schon ZENKER hat darauf hingewiesen, daß auch die absolute Menge eine Rolle spiele. Welche Rolle allerdings — das ist kaum bekannt. Die Berücksichtigung der absoluten Staubmenge in einer Lunge wird in der Regel bei der Begutachtung und Deutung des morphologischen Befundes völlig vernachlässigt. Das aber wohl nicht in klarer Erkenntnis, daß dieser Faktor bedeutungslos sei, sondern aus Unkenntnis, weil über dieses Problem kaum konkrete Unterlagen vorliegen und die Bewertung schwieriger erscheint. Bemerkenswerte Aufschlüsse über die in Staublungen vorkommenden absoluten Staubmengen lieferte erst die Formamidveraschung nach THOMAS und STEGEMANN. Versucht man, sich die Menge von 100 g Kohlenstaub vorzustellen solche Mengen kommen vor —, so schwinden Bedenken gegen eine Bewertung dieses Befundes. Die wissenschaftliche Deutung von Staublungenbefunden wird auf die Dauer neben dem Faktor Qualität auch den Faktor *Quantität* mitberücksichtigen müssen. Wir werden hierzu an anderer Stelle ausführlich berichten.

Indessen muß man in der Begutachtung auf die jetzt gültige 5. Verordnung zurückgreifen. Die Anwendbarkeit in der Praxis der Begutachtung diktierte darum auch Anlage und Durchführung der vorliegenden Bearbeitung der Frage einer möglichen Staublungengefährdung eines besonderen Berufszweiges. Im Prinzip ist es allerdings bemerkenswert, daß bei einer zweifellos gegebenen Staubgefährdung bei Auftreten einer entsprechenden klinischen und röntgenologischen Symptomatik auf Grund einer geltenden Verordnung Bedenken gegen die Anerkennung als Berufskrankheit geltend gemacht werden können, die sich ausschließlich auf die nicht im Anerkennungsbereich liegende Materialzusammensetzung des Staubes gründen. Pathologisch-anatomische Befunde bei Unterglasurmalern sind u. E. noch nicht bekannt geworden.

So stützt sich denn die Befundung auf die Deutung der vorliegenden experimentellen Ergebnisse. Es ergab sich zunächst zweifelsfrei, daß bei der Technik der Unterglasurmalerei ein Betriebsstaub anfällt, der sich sowohl aus Komponenten des jeweilig verwendeten Farbstaubes, als auch aus abgeschabtem, feinem Porzellanstaub zusammensetzt. Im Peritonealtest zeigte der Betriebsstaub — entgegen den Reaktionen der reinen Farbstaube — eine deutliche fibrogene Wirkung, die allerdings

in ihrer Intensität der des reinen Quarzstaubes deutlich nachsteht. Indessen zeigt auch der reine Porzellanstaub nicht die Ausbildung typischer Quarzknötchen im gleichen Versuchsintervall. Die Befunde decken sich mit den Ergebnissen anderer Untersucher.

Die Staubgefährdung durch Porzellanstaub dürfte insbesondere auch nach dem umfangreichen klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungsgut an Porzellanstaublungen außer Zweifel stehen.

Um auch hinsichtlich der Materialqualität den Forderungen der geltenden Verordnung gerecht zu werden, wurden von 3 Materialproben Pulveraufnahmen nach Debye-Scherrer angefertigt, und zwar: 1. getrocknete malfertige Farbe, 2. Betriebsstaub bei ausschließlicher Verarbeitung der gleichen Farbe, 3. gepulvertes, vorgebranntes Rohporzellan.

An Hand von Vergleichsaufnahmen ließ sich zeigen, daß im Betriebsstaub auch eine Komponente Porzellanstaub nachweisbar war, deren mengenmäßiger Anteil auf 30% am Gesamtstaub nach der Linienintensität geschätzt wurde.

Wir glauben damit im Sinne der geltenden 5. Verordnung Ziffer 27 den notwendigen Anforderungen genügt zu haben. Es erscheint demzufolge die Möglichkeit einer Staublungenentstehung bei Unterglasurmalern eindeutig gegeben. Das Gefährdungsrisiko ist angesichts der entscheidenden Einflüsse von seiten des jeweiligen Arbeitsplatzes und individueller Faktoren schwer abzuschätzen. In jedem Fall ist der klinisch berechtigte Verdacht auf eine Staublungenerkrankung im Sinne der 5. Verordnung über die Anerkennung von Berufskrankheiten, Ziffer 27 durch den Hinweis auf die Tätigkeit als Unterglasurmaler nicht zu entkräften.

Literatur

Jäger, R.: Kolloidchemische Gesichtspunkte in der Staublungenforschung. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. I, S. 241. 1950. — Die Rolle der Ordnungszustände bei der Wechselwirkung zwischen Quarz und Organismus. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, S. 142. 1954. — Marwick, Ch. van: Der Peritonealtest. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, S. 95. 1954. — Otto, H., u. W. Erhardt: Vergleichende Untersuchungen von Quarz, Glas- und Hüttenwolle und Eisenoxyd im Peritonealtest. Beitr. path. Anat. **116**, H. 1 (1956). — Rüttner, I. R.: Die Gewebsreaktionen auf Mineralstäube im Peritonealtest an der Maus. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, S. 106. 1954. — Rüttner, I. R., P. Bovet u. M. Aufdermauer: Graphit, Carborund, Staublunge. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1413. — Seifert, H.: Die Staublungenerkrankungen, Bd. I, S. 210 u. 255. 1950 (Aussprachen). — Mineralogisch-physikalische Grundlagenforschung. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, S. 199. 1954. — Thomas, K., u. H. Stegemann: Isolierung und Eigenschaften der Fremdstäube aus Lungen. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, S. 172. 1954. — Zenker, F. A.: Über Staubinhalationskrankheiten der Lungen. Dtsch. Arch. klin. Med., **2**, 116 (1867).

Priv.-Doz. Dr. Herbert Otto, Erlangen, Pathologisches Institut der Universität

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 597—610 (1957)

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Moers a. Rh., und der Silikose-Forschungsabteilung der Rheinpreussen AG für Bergbau und Chemie, Homberg a. Nrh. (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth)

Wirkt Koksstaub gesundheitsschädigend?*

Von

G. Worth, Moers, und E. Schiller, Homberg a. Nrh.

Mit 15 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. April 1957)

Einleitung

Über Pneumokoniosen durch Koksstaub-Inhalation finden wir im Schrifttum nur wenige Angaben.

Wie Dunner, Hardy und Bagnall (1949) berichten, gaben fibrotische Lungenveränderungen bei einem Arbeiter, der während seiner 23jährigen Tätigkeit als Kesselheizer Schwefeldämpfe und Staub aus brennendem Koks eingeatmet hatte, Anlaß und Anregung zu einer systematischen Untersuchung von 50—60 Arbeitern mit ähnlichem Berufsrisiko (Kesselheizer, Schmiede, Kupferschmiede, Arbeiter aus Kokereien und Gaswerken). Eine anderweitige staubgefährdete Beschäftigung konnte bei allen Arbeitern mit Sicherheit ausgeschlossen werden. 10 Arbeiter zeigten chronische Schädigungen im Röntgenbild, und zwar fand sich eine vermehrte Zeichnung in beiden Lungen, teilweise auch eine Knötchenbildung in den Mittel- und Unterfeldern und stets ein Emphysem. Gewöhnlich herrschten diese Veränderungen in einer Lunge vor. Die klinischen Symptome (Dyspnoe, gelegentlicher Auswurf) waren ebenso wie die subjektiven Beschwerden ähnlich denen bei anderen Erkrankungen der Atemwege. Chemische Untersuchungen des Koksstaubes in der Fraktion von etwa 2 μ ergaben einen Gehalt von 34% Gesamt-Kieselsäure (2,6% freie SiO_2) und 17,5% Eisenverbindungen, umgerechnet in Eisenoxyd (Fe_2O_3). Die Dämpfe enthielten SO_2-Gase. Da sich die beschriebenen pneumokoniotischen Veränderungen von jenen in anderen Berufsgruppen unterscheiden, die der Staubinhalation von Kieselsäure und Eisen ausgesetzt sind (z. B. Schiffskesseireiniger), werfen Dunner, Hardy und Bagnall die Frage auf, ob und inwieweit das SO_2-Gas an sich eine Pneumokoniose zu erzeugen oder die Wirkung des Staubes zu modifizieren vermag. Heppleston (1947) fand histologisch in der Lunge von Koksarbeitern in der Umgebung von Staubablagerungen lokalisiertes Emphysem, wie es typisch für die „coal workers' pneumoconiosis" ist. Ein Kesselheizer, der 20 Jahre SO_2-Gas und Staub aus Koksfeuern ausgesetzt war, starb an einem Bronchialcarcinom [Dünner (1952)]. Das Röntgenbild der Lunge hat keine pneumokoniotischen Veränderungen gezeigt, während Professor Gough in Cardiff histologisch eine geringe Pneumokoniose nachweisen konnte. Nach einer neueren Mitteilung von Dickmans und O. Schmidt (1953) sind Kokereiarbeiter ohne Ofenmaurertätigkeit nur wenig staublungengefährdet. Das Stadium eindeutiger silikotischer Lungenveränderungen war unter 20 Kokereiarbeitern, von denen 19 eine Berufsanamnese von über 20 Jahren aufzuweisen hatten, in keinem Falle erreicht. Wohl fanden sich in 5 Fällen die röntgenologischen Kriterien einer beginnenden

* Herrn Prof. Dr. Rudolf Schoen, Göttingen, zum 65. Geburtstag gewidmet.

Silikose, während das leichtgradige Stadium als Ausdruck einer eindeutigen Silikose nicht zur Beobachtung kam. Ein Lungenemphysem wurde in vielen Fällen diagnostiziert. Eine Ausnahme bezüglich der Staubgefährdung bilden die Koksofen*maurer*, die mit feuerfesten Steinen bei Reparaturen und Neubauten umgehen. Bei diesen stellten die beiden Autoren in 93 Fällen 50mal keine Staublungenveränderungen, 19mal eine vermehrte Lungenzeichnung, 21mal eine beginnende Silikose, zweimal eine beginnende bis leichtgradige und einmal eine leicht- bis mittelgradige Silikose fest. Ein Lungenemphysem lag bei 27 Arbeitern vor. — In gleichem Sinne sprechen auch die Untersuchungsergebnisse an Arbeitern auf

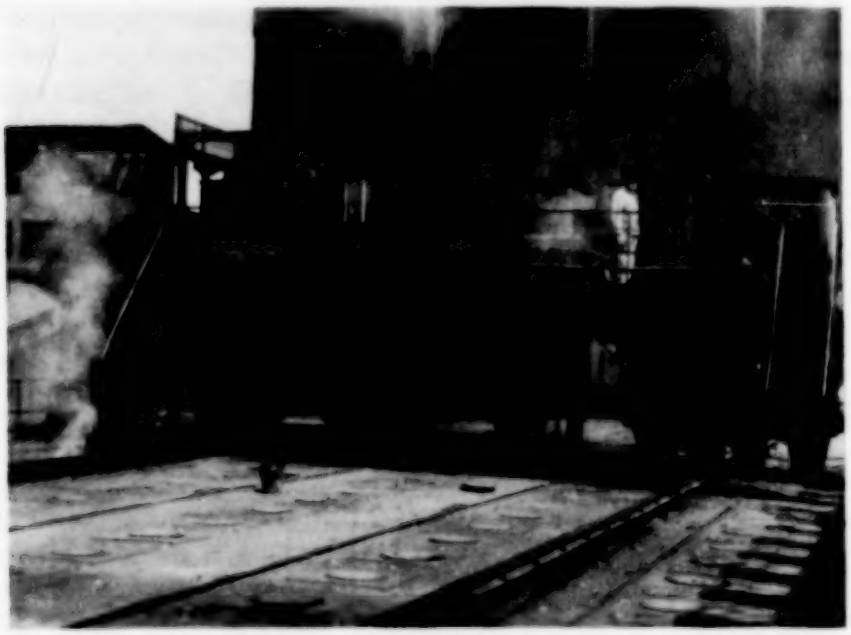

Abb. 1. Kokskohle wird mit dem Beschickungswagen in die Koksöfen gefüllt

Zechenkokereien im Oberhausener Bezirk. Unter 183 Arbeitern fand Thiel nur 18mal fragliche und in keinem Fall sichere Staublungenveränderungen (zitiert nach Dickmans und O. Schmidt [1953]).

Technologie

Unsere eigenen Erfahrungen erstrecken sich auf Untersuchungen von 87 Kokereiarbeitern im linksniederrheinischen Bergbaugebiet.

Die Kokerei Pattbergschächte der Rheinpreussen Aktiengesellschaft produziert in 150 Koppers-Kreisstrom-Verbundöfen (Silikamaterial) täglich etwa 2400 t Hochofen- und Brechkoks. Die verwendeten Fettkohlen stammen von den 3 in Förderung stehenden linksniederrheinischen Rheinpreussen-Schachtanlagen. Es werden die Flöze der oberen und mittleren Fettkohlenpartie (flüchtige Bestandteile zwischen 20 und 32%) abgebaut, und zwar von Flöz Hermann-Gustav als hangendstem Flöz bis herunter zum Flöz Präsident.

Die Kokerei Neumühl der Rheinpreussen Aktiengesellschaft produziert täglich etwa 1065 t Koks in 3 Koppers-Batterien mit zusammen 154 Öfen und zwar: Batterie I mit 40 Verbund-Regenerativöfen (Silikamaterial), Batterie IV mit 54 Verbund-Regenerativöfen (Silikamaterial), Batterie V mit 60 Regenerativöfen (Chamottematerial). Die verwendeten Fettkohlen enthalten durchschnittlich 19—21% flüchtige Bestandteile.

Aus der Kohlenwäsche bzw. von den Lagern und Bunkern gelangt die Kohle zur Misch- und Mahlanlage. Die zerkleinerte Kokskohle wird mit Hilfe der Beschickungswagen von oben in die Kammern eingefüllt (Abb. 1). Die auf der Ofendecke entnommenen Proben enthalten ein Staubgemisch aus den eingesetzten Kokskohlen, daneben aber auch Flugasche, die beim Drücken des glühenden Kokses aus dem Ofen in den Löschwagen entsteht (Abb. 2). Die wesentlichste Staubquelle auf den Kokereien ist die Sieberei, wo in geschlossenen Räumen der Koks nach Größenklassen sortiert wird.

Reparatur- und Abbruchaberiten an Chamotte-Koksöfen, die bei uns allerdings durch Unternehmerfirmen, also nicht von den eigentlichen Kokereiarbeitern, ausgeführt werden, verursachen erfahrungsgemäß silikogenen Staub (vgl. Worth und Schiller [1954], S. 506—510). Der Vollständigkeit halber wurden beim Abbruch der Batterie III auf „Neumühl" Chamottestaubproben entnommen und biologisch getestet.

Beim Reparieren der mit Silikamaterial ausgekleideten Öfen (Abb. 3) entsteht kein Staub, so daß wir in unseren Kokereien die berüchtigte Silikastaublunge [vgl. Worth und Schiller (1954), S. 510—511] nicht kennen.

Klinik und Röntgenologie

Das Durchschnittsalter der 87 Kokereiarbeiter betrug 51,8 (zwischen 32 und 66 Jahren), die durchschnittliche Expositionszeit 26,6 (zwischen 8 und 40) Jahre. Hervorzuheben ist dabei, daß wir nur solche Kokereiarbeiter berücksichtigten, die keinerlei andere staubgefährdeten Arbeiten, etwa im Untertagebetrieb, ausgeführt haben. 12 der Kokereiarbeiter gaben an, nur aushilfsweise, d. h. für ganz kurze Zeiten, auch Umgang mit feuerfesten Steinen bei Reparatur- und Neubauten gehabt zu haben. Unter diesen zeigte niemand röntgenologisch irgendwelche Anhaltspunkte für eine Pneumokoniose.

Aus der Anamnese waren keine uns interessierenden Besonderheiten zu erheben. Von den *subjektiven Symptomen* standen Atembeschwerden ganz im Vordergrund; sie wurden insgesamt 24mal angegeben. Von den *objektiven Symptomen* auf Grund eingehender klinischer und röntgenologischer Untersuchungen möchten wir uns auf die Veränderungen im Respirationstrakt beschränken.

Röntgenologisch fanden wir unter den 87 Kokereiarbeitern, die durchschnittlich über 26 Jahre den Koksstäuben ausgesetzt waren, lediglich zweimal die Kriterien einer beginnenden Pneumokoniose. Sie äußerten sich in einer vermehrten Hilus- und Lungenzeichnung; stellenweise hatte man in den mittleren Lungengeschossen den Eindruck einer beginnenden feinen Fleckelung. Von eindeutigen silikotischen Veränderungen konnten wir uns allerdings in keinem Falle sicher überzeugen, d. h. es fehlten die röntgenologischen Kriterien, wie wir sie von dem Stadium I der Silikose her kennen. Da die dem röntgenologischen Stadium 0—I entsprechenden Strukturen differential-diagnostisch recht vieldeutig sind, kommt ihnen auch bei den erwähnten 2 Beobachtungsfällen lediglich der Wert einer unverbindlichen Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu.

Abb. 2. Beim Drücken des glühenden Kokses in den Löschwagen entsteht Flugasche

Abb. 3. Reparatur der Silikamaterial-Koksöfen auf den Pattbergschächten

Wenn wir auch infolge einer strengen Auswahl von arbeitsanamnestisch übersichtlichen Fällen mit überwiegend langer Expositionsdauer (durchschnittliche Staubexposition 26,6 Jahre) über ein relativ kleines Beobachtungsgut verfügen, so sprechen gerade die röntgenologischen Ergebnisse gegen eine nennenswerte Silikosegefährdung der reinen Kokereiarbeiter. In Übereinstimmung mit DICKMANS und SCHMIDT (1953) halten wir es daher für unwahrscheinlich, daß in dieser Berufsgruppe jemals die Voraussetzungen für die Anerkennung einer Berufskrankheit nach Nr. 27a oder 27b der 5. Berufskrankheiten-Verordnung erreicht werden. Dagegen boten sich relativ häufig die Zeichen einer *Bronchitis*, insgesamt bei 15 Kokereiarbeitern mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren (zwischen 47 und 66 Jahren) und einem durchschnittlichen Berufsalter von 25 (zwischen 8 und 42) Jahren. Es läßt sich allerdings bei einer einmaligen klinischen und röntgenologischen Untersuchung in der Mehrzahl der Fälle kaum etwas darüber sagen, ob es sich dabei um eine flüchtige, belanglose, akute Bronchitis handelt. Zur Klärung dieser Frage bedarf es einer mehrfachen Kontrolluntersuchung in kürzeren Zeitabständen.

Noch häufiger beobachteten wir ein *Lungenemphysem*. Es zeigte sich insgesamt bei 40 Kokereiarbeitern mit einem Durchschnittsalter von 53,5 (zwischen 41 und 66) Jahren und einem durchschnittlichen Berufsalter von 27,5 (zwischen 8 und 42) Jahren. 31mal handelte es sich um ein leichtes und 9mal um ein mittelgradiges Emphysem. Ob und inwieweit die relativ große Häufigkeit der Bronchitis und des Emphysems mit den speziellen Arbeitsbedingungen der Kokereiarbeiter in ursächlichem Zusammenhang steht, läßt sich anhand des kleinen Beobachtungsgutes nicht sicher entscheiden. Ebenso wie bei anderen Schwerarbeitern, besonders bei gleichzeitiger Staubgefährdung, darf man aber wohl bei den Kokereiarbeitern unter den gegebenen Arbeitsbedingungen ein verhältnismäßig häufiges Auftreten dieser Veränderungen erwarten.

Experimentelle Pathologie[1]

Zur Aufklärung der Wirkungsweise von Koksstäuben haben wir experimentell zunächst die bei der Verkokung verwendeten Einsatzkohlen, weiterhin Koksstäube aus verschiedenen Kokereien des Ruhrgebietes[2] und schließlich den beim Abbruch von Koksöfen anfallenden Chamottestaub getestet.

[1] Der tierexperimentelle Teil wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Landes Nordrhein-Westfalen durchgeführt.

[2] Den Herren Bergwerksdirektoren Bergassessor a. D. LANGE, Bergassessor a. D. OBERSCHUIR und Dipl.-Berging. REUTER danken wir für die Überlassung der Koks- und Chamotteproben. Herrn Dr. THAER (Steinkohlenbergbauverein, Essen) für die Kohlenstäube der verschiedenen Inkohlungsstufen sowie die Korngrößenanalysen, Herrn Dipl.-Chemiker SCHLIEPHAKE (Steinkohlenbergbauverein, Essen) für die Röntgen-Beugungsdiagramme.

Material und Methodik. Gewebekulturen: Lungengewebe 3 Tage alter Mäuse wurde im hängenden Tropfen mit Hühnerplasma, Hühnerembryonalextrakt und Rattenserum gezüchtet. Koksstaubsuspensionen (Teilchengröße $< 3\ \mu$), die sich als stark alkalisch erwiesen (s. Abb. 4), wurden mit n/10 HCl neutralisiert und dem Kulturmedium zugesetzt.

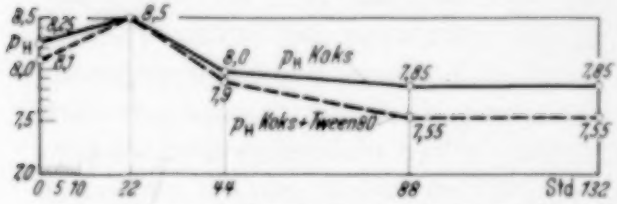

Abb. 4. Wasserstoffionenkonzentration von Koksstaub-Suspensionen in Ringerlösung mit und ohne Zusatz des Netzmittels Tween 80. Messungen mit der Glaselektrode

Tierversuche. 20 g schweren weißen Mäusen wurden die folgenden Staubsuspensionen intraperitoneal appliziert:

Gruppe 1 (Mäuse I 1—40). 10 mg einer Glanzkohlenanreicherung aus Flöz Erda der Zeche Walsum (Gasflammkohle mit 34,8% flüchtigen Bestandteilen wasser- und aschefrei). Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Röntgen-Beugungsdiagramm siehe Abb. 5. Versuchsdauer 30, 90, 180 und 300 Tage.

Gruppe 2 (Mäuse IV 161—200). 10 mg einer Glanzkohlenanreicherung aus Flöz Albert 1 der Zeche Constantin der Große 6/7 (Gaskohle mit 30,8% flüchtigen

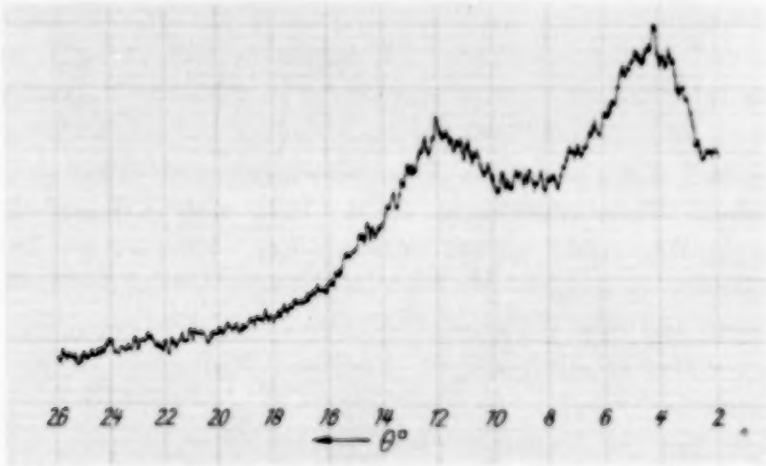

Abb. 5. Röntgenbeugungsdiagramm des verwendeten Gasflammkohlenstaubes nach Entkohlung bei 390°C. Aufgenommen mit Co-Kα-Strahlung, 30 kV, 14 mA. Das Beugungsdiagramm ist durch breite Beugungsmaxima bei kleinen Winkeln ($\theta \leq 10°$) charakterisiert. Kristalline Anteile sind in der Probe nicht mit Sicherheit festzustellen

Bestandteilen wasser- und aschefrei). Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Versuchsdauer 30, 90, 180 und 300 Tage.

Gruppe 3 (Mäuse VII 361—400). 10 mg einer Glanzkohlenanreicherung aus Flöz Sonnenschein der Zeche Hannover-Hannibal (Fettkohle mit 18,2% flüchtigen Bestandteilen wasser- und aschefrei). Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Röntgen-Beugungsdiagramm siehe Abb. 6. Versuchsdauer 30, 90, 180 und 300 Tage.

Gruppe 4 (Mäuse X 81—120). 10 mg einer Glanzkohlenanreicherung aus Flöz Geitling der Zeche Hagenbeck (Ess-Magerkohle mit 12,5% flüchtigen Bestandteilen

Tabelle 1

Versuchsgruppe	Lichtmikroskopische Zählanalyse					
	$>5\,\mu$	$5-3\,\mu$	$3-2\,\mu$	$2-1\,\mu$	$1-0{,}5\,\mu$	$<0{,}5\,\mu$
1. Gasflammkohle . . .	0,55%	3,5%	16,8%	21,9%	32,4%	24,7%
2. Gaskohle		6,7%	20,5%	26,0%	30,0%	16,8%
3. Fettkohle		2,0%	5,8%	15,4%	39,0%	37,8%
4. Ess-Magerkohle . . .	0,11%	4,2%	15,7%	28,7%	36,9%	14,2%
7. Pattberg-Koks . . .	0,4%	1,4%	2,3%	16,0%	32,4%	47,5%
10. Chamottestaub (Feingut)	1,1%	3,5%	4,2%	19,7%	29,0%	42,5%
11. Chamottestaub (Feinstgut)	0,4%	4,6%	4,4%	17,5%	28,3%	44,8%

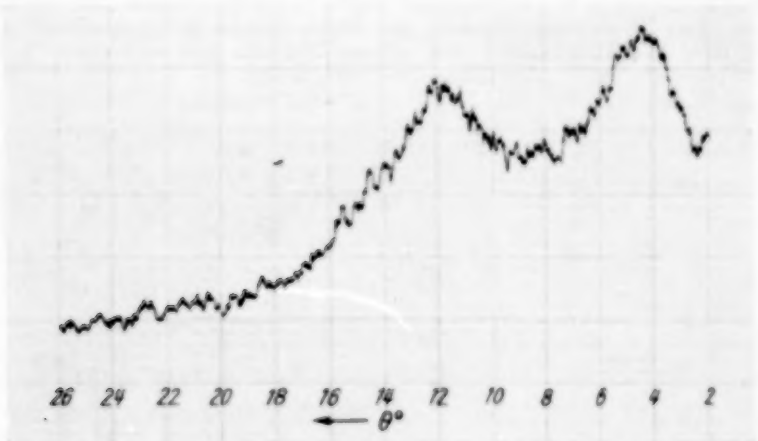

Abb. 6. Röntgenbeugungsdiagramm des verwendeten Fettkohlenstaubes nach Entkohlung bei 390°. Aufgenommen mit Co-Kα-Strahlung, 30 kV, 14 mA. Das Beugungsdiagramm ist durch breite Beugungsmaxima bei kleinen Winkeln ($\theta \leq 10°$) charakterisiert. Kristalline Anteile sind in der Probe nicht mit Sicherheit festzustellen

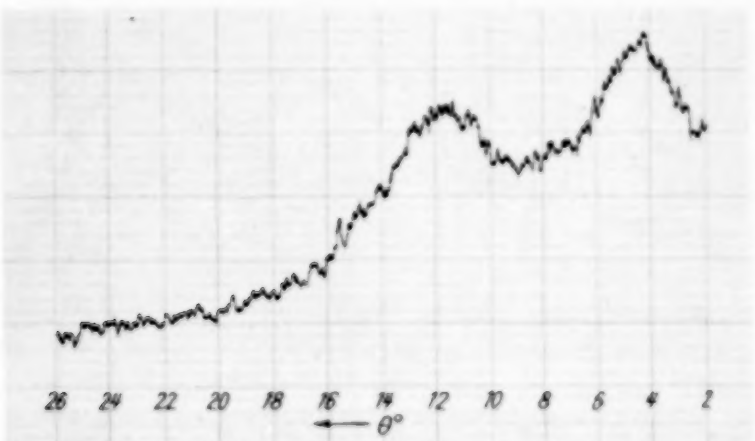

Abb. 7. Röntgenbeugungsdiagramm des verwendeten Ess-Magerkohlenstaubes nach Entkohlung bei 390°C. Aufgenommen mit Co-Kα-Strahlung, 30 kV, 14 mA. Das Beugungsdiagramm ist durch breite Beugungsmaxima bei kleinen Winkeln ($\theta \leq 10°$) charakterisiert. Kristalline Anteile sind in der Probe nicht mit Sicherheit festzustellen

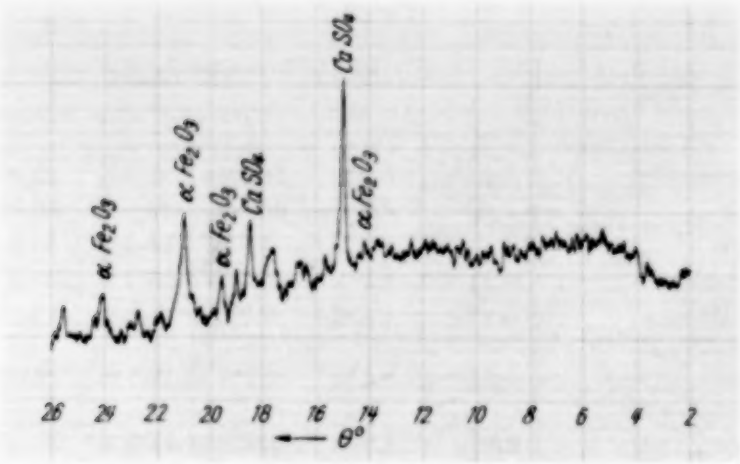

Abb. 8. Röntgenbeugungsdiagramm des verwendeten Koksstaubes aus der Kokssieberei der Pattbergschächte nach Veraschung bei 800°C. Aufgenommen mit Co-Kα-Strahlung, 30 kV, 14 mA. Das Beugungsdiagramm ist durch breite Beugungsmaxima bei kleinen Winkeln ($\vartheta \leq 10°$) charakterisiert. Die Probe enthält als kristalline Anteile α-Fe_2O (Hämatit) und $CaSO_4$

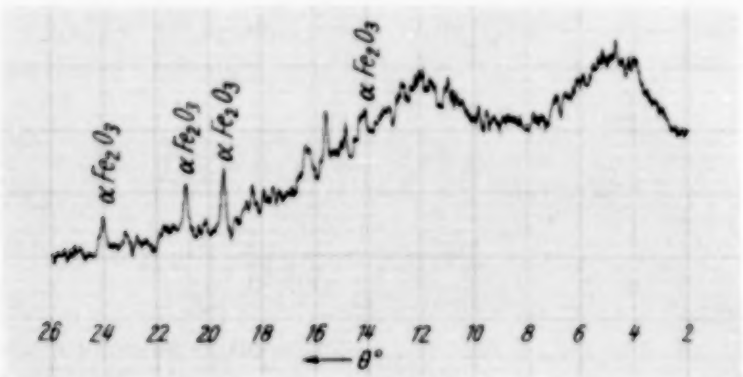

Abb. 9

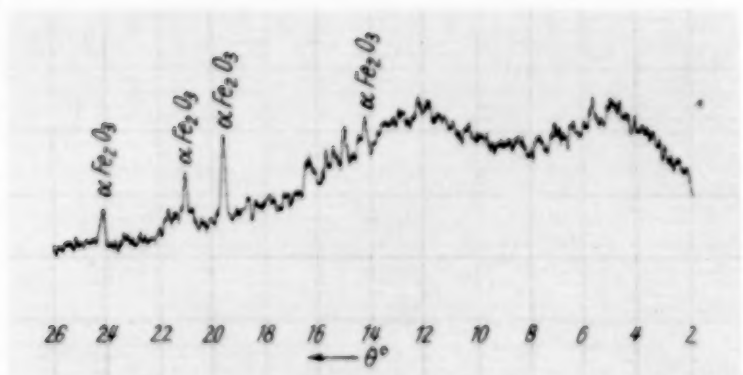

Abb. 10

Abb. 9 u. 10. Röntgenbeugungsdiagramme der Feingut- (Abb. 9) und der Feinstgut- (Abb. 10) Fraktion des verwendeten Chamottestaubes. Aufgenommen mit Co-Kα-Strahlung, 30 kV, 14 mA. Das Beugungsdiagramm ist durch breite Beugungsmaxima bei kleinen Winkeln ($\vartheta \leq 10°$) charakterisiert. Als kristalliner Bestandteil ist α-Fe_2O_3 (Hämatit) enthalten. Einige schwache Interferenzen können nicht mit Sicherheit einem bestimmten Mineral zugeordnet werden

Gruppe 5 (Mäuse 311—320/54). 10 mg Koksstaub (Feingut) der Kokerei Neumühl. Versuchsdauer 60 Tage.

Gruppe 6 (Mäuse 321—330/54). 10 mg Koksstaub (Feinstgut) der Kokerei Neumühl. Versuchsdauer 60 Tage.

Gruppe 7 (Mäuse 51—90/55). 10 mg Koksstaub der Kokssieberei auf den Pattbergschächten. Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Röntgen-Beugungsdiagramm siehe Abb. 8. Versuchsdauer 30, 60, 180 und 300 Tage.

Gruppe 8 (Mäuse 141—180/55). 10 mg Koksstaub der Kokssieberei auf der Zeche Ewald-König-Ludwig. Versuchsdauer 300 Tage.

Gruppe 9 (Mäuse 86—115/56). 10 mg Koksstaub der Kokssieberei der Zeche Hannover. Versuchsdauer 300 Tage.

Gruppe 10 (Mäuse 331—340/54). 10 mg Chamottestaub (Feingut) aus der abgebrochenen Batterie III der Kokerei Neumühl. Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Röntgen-Beugungsdiagramm siehe Abb. 9. Versuchsdauer 60 Tage.

Gruppe 11 (Mäuse 341—350/54). 10 mg Chamottestaub (Feinstgut) aus der abgebrochenen Batterie III der Kokerei Neumühl. Korngrößenverteilung siehe Tabelle 1. Röntgen-Beugungsdiagramm siehe Abb. 10. Versuchsdauer 60 Tage.

Fixierung: Alkohol-Chloroform-Eisessig nach Carnoy. Paraffineinbettung. Färbungen: Hämatoxylin-Chromotrop 2R, Azan (M. Heidenhain), Eisen-Silber-Imprägnation nach Gömöri (1937).

Befunde

Aus Lungen*gewebekulturen*, denen Koksstaub zugesetzt wurde (vgl. Abb. 11), wachsen vor allem geschlossene Zellverbände mit Epithelcharakter und nur wenige Freßzellen aus. Das hängt wohl mit der Alkaliabgabe aus dem Staub zusammen. Die wenigen Phagocyten speichern jedoch reichlich Staub und runden sich dann ab. Ein Zugrundegehen dieser Staubzellen läßt sich nicht beobachten.

Im *Peritonealtest* an der Maus verhält sich der Koksstaub wie die eingesetzten Kokskohlen. Der geringe Quarzgehalt der Einsatzkohlen ebenso wie der daraus erzeugten Kokse äußert sich im Gegensatz zu inerten Stäuben in einer verstärkten Haftung der Staubteilchen nach Aufnahme in das subseröse Gewebe und in einer lebhaften Bildung von Staubherdchen mit Histiocyten, Fibroblasten, vermehrter Grundsubstanz und einzelnen Gitterfasern. Die Faserbildung schreitet fort und kann bereits nach 180 Tagen beträchtliche Ausmaße angenommen haben (Abb. 12). Nach 300 Tagen zeigen die Granulome mit Gasflammkohle, Gaskohle und Ess-Magerkohle maximal vorwiegend Kollagen, während die Gitterfasern ebenso wie die Zellen (Histiocyten und Fibroblasten) bereits zurücktreten. Lediglich der untersuchte Fettkohlenstaub aus dem Flöz Sonnenschein der Zeche Hannover-Hannibal (18,2% flüchtige Bestandteile wasser- und aschefrei, 2,1% Asche, davon 26,91% SiO_2) erzeugte Gitterfaserknoten mit Histiocyten und Fibro-

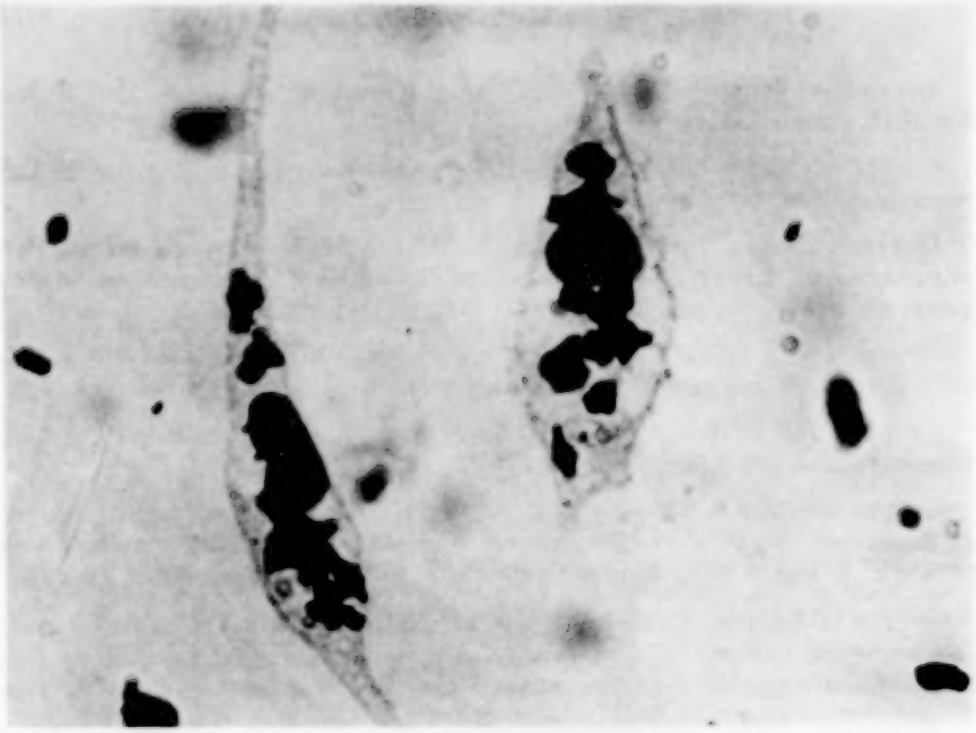

Abb. 11. Phagocytose von Koksstaub. 42 Std alte Lungenkultur einer 3 Tage alten Maus. Fixierung: Kaliumbichromat-Formol-Essigsäure nach HELD. Totalpräparat. Hämatoxylinfärbung nach EHRLICH. Rhenohistol. Okular Leitz Periplan 6mal; Objektiv Leitz Pl Öl 100/1,32

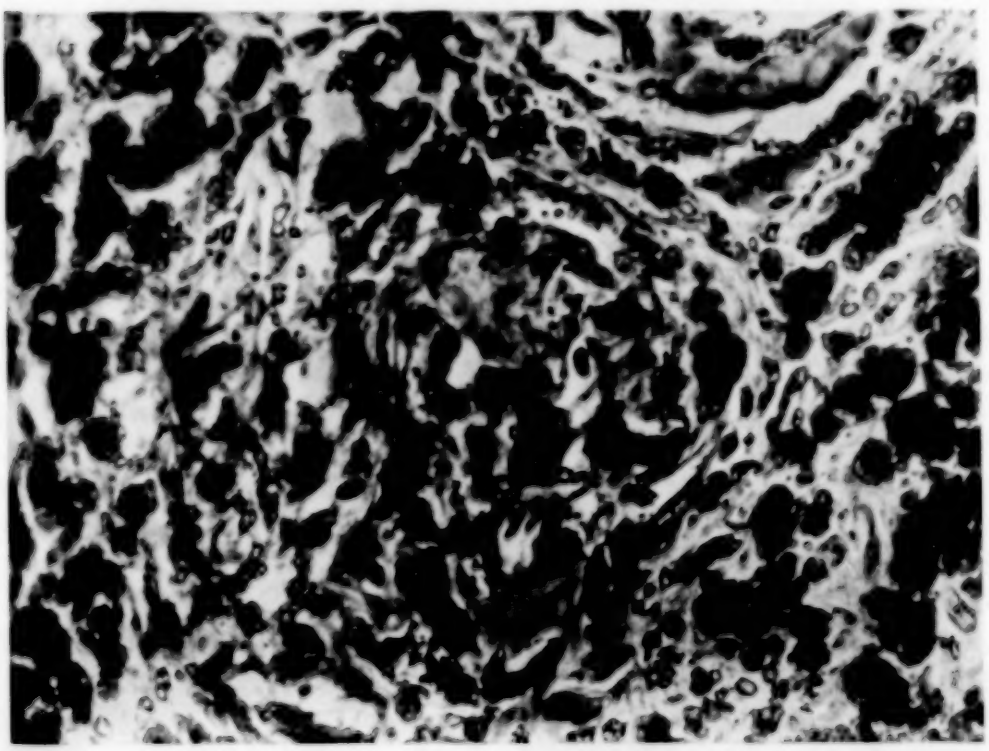

Abb. 12. Staubgranulom einer Maus (I 24), die am 180. Tag nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 10 mg Gasflammkohle (Flöz Erda, Zeche Walsum) getötet wurde. Fixierung: Alkohol-Chloroform-Eisessig nach CARNOY. Paraffinschnitt. Azanfärbung (M. HEIDENHAIN). Rhenohistol. Okular Leitz Periplan 6mal; Objektiv Leitz Pv 40/0,70, 4 mm Apochromat; Leitz-Phasenvariator. Positiver Zernike

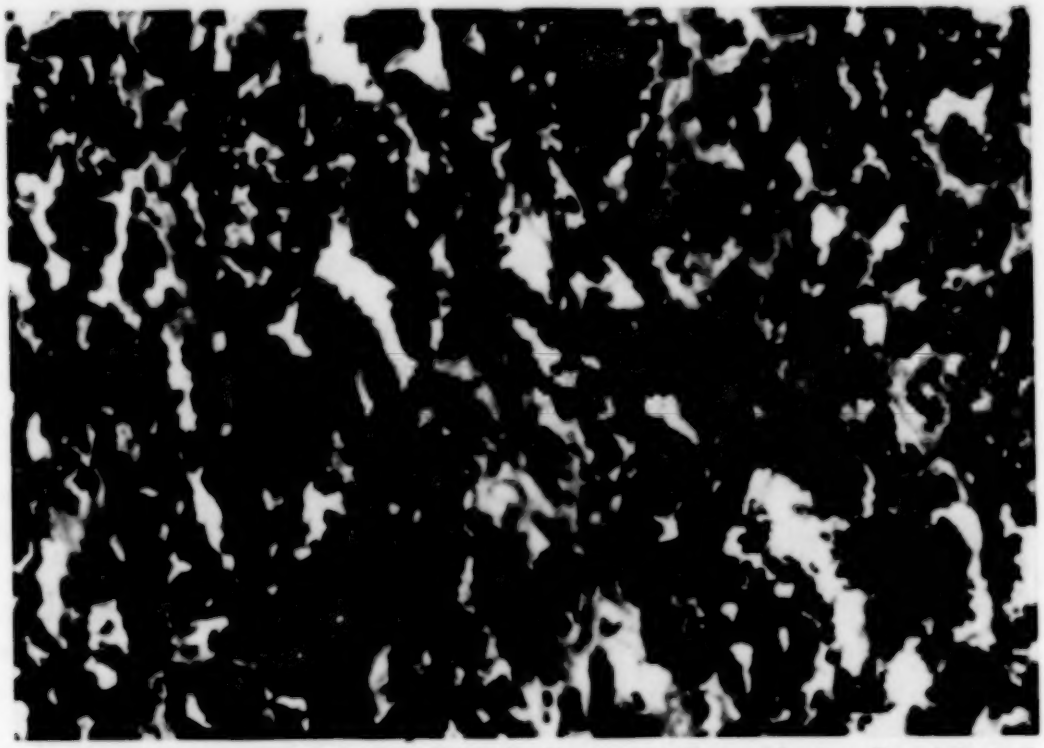

Abb. 13. Staubgranulom einer Maus (72/55), die am 180. Tag nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 10 mg Koksstaub aus der Kokssieberei auf den Pattbergschächten getötet wurde. Fixierung: Alkohol-Chloroform-Eisessig nach CARNOY. Paraffinschnitt. Azanfärbung (M. HEIDENHAIN). Rhenohistol. Okular Leitz Periplan 6mal; Objektiv Leitz Pl 40/0,65. Hellfeld. Gelbfilter 1. Agfa Isopan FF 13/10° Din

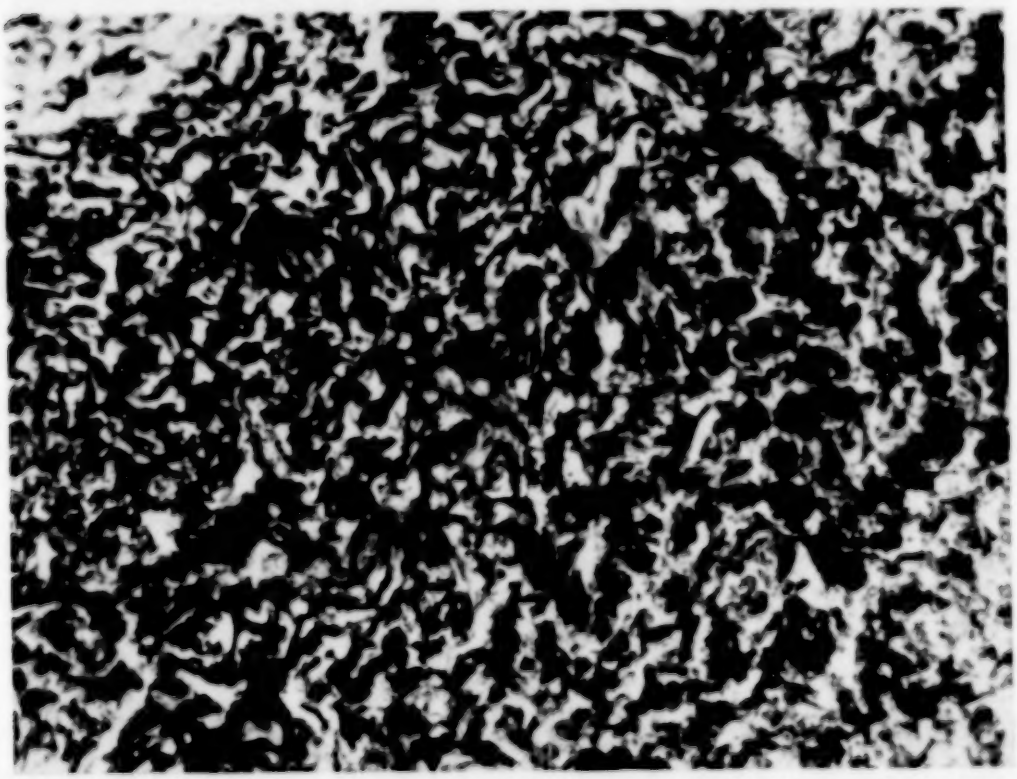

Abb. 14. Silikotisches Granulom einer Maus (348/54), die am 60. Tage nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 10 mg Chamotte-Feinststaub aus der abgebrochenen Koksofenbatterie III der Schachtanlage Neumühl getötet wurde. Fixierung: Alkohol-Chloroform-Eisessig nach CARNOY. Paraffinschnitt. Eisen-Silber-Imprägnation nach GÖMÖRI. Okular Leitz Periplan 6mal; Objektiv Leitz Pv 40/0,70, 4 mm Apochromat; Leitz-Phasenvariator. Positiver Zernike

blasten, doch nur wenigen Kollagenfasern. Auch die durch Koksstäube aus den Kokssiebereien der verschiedenen Schachtanlagen erzeugten Granulome unterscheiden sich in ihrer Pathogenität nicht wesentlich voneinander. Maximal findet man nach 180 Versuchstagen kollagenisierte Faserknötchen, zwischen deren konzentrisch geschichteten Faser-

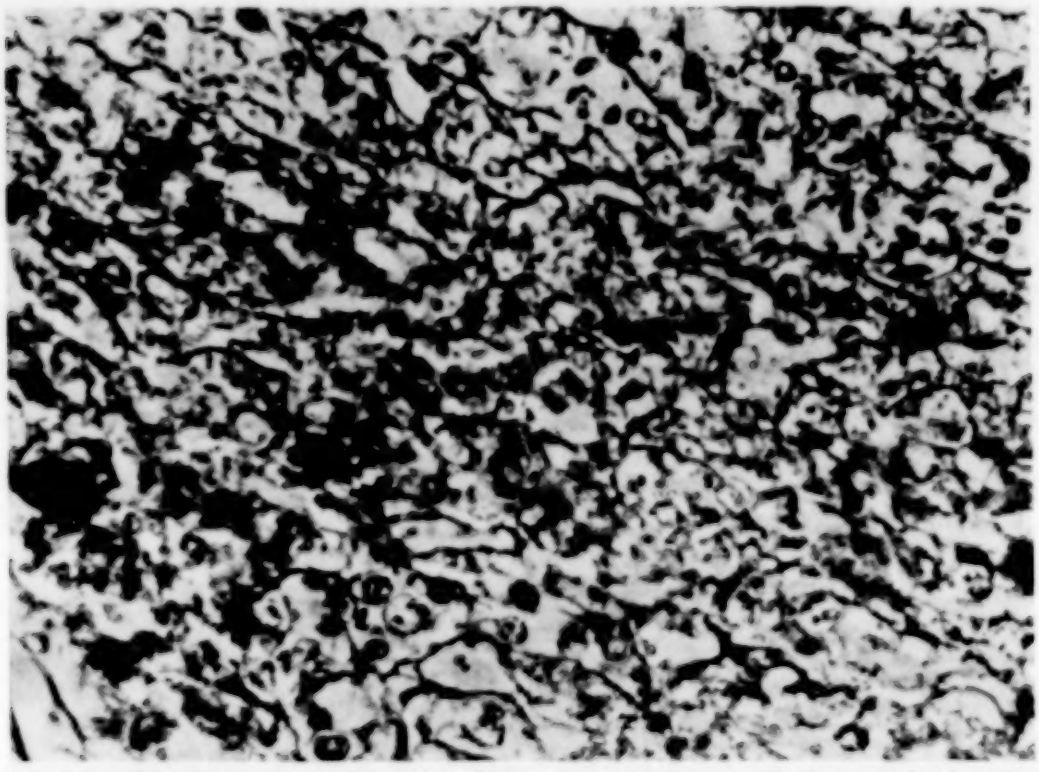

Abb. 15. Silikotisches Granulom einer Maus (338/54), die am 60. Tage nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 10 mg Chamotte-Feinstaub aus der abgebrochenen Koksofenbatterie III der Schachtanlage Neumühl getötet wurde. Fixierung: Alkohol-Chloroform-Eisessig nach Carnoy. Paraffinschnitt. Eisen-Silber-Imprägnation nach Gömöri. Okular Leitz Periplan 6mal; Objektiv Leitz Pv 40/0,70, 4 mm Apochromat; Leitz Phasenvariator. Positiver Zernike

zügen reichlich Koksstaub eingelagert ist. Einige Granulome enthalten deutliche Fibroseherde, die sich durch reichlich Kollagen bei nur geringem Staubgehalt hervorheben (Abb. 13).

Chamottestaub ist schon nach 60 Versuchstagen deutlich fibroplastisch, wobei die Feinststaubfraktion (Abb. 14) die Feinstaubfraktion (Abb. 15) an Pathogenität deutlich übertrifft.

Besprechung der Befunde

Die röntgenologische Untersuchung von 87 Arbeitern, die durchschnittlich 26,6 Jahre lang Koksstaub ausgesetzt waren — eine anderweitige Staubexposition konnte ausgeschlossen werden —, erbrachte

lediglich in 2 Fällen die Kriterien einer beginnenden Pneumokoniose. In Übereinstimmung mit DICKMANS und O. SCHMIDT (1953) sprechen die Ergebnisse unserer kleineren Untersuchungsreihe gegen eine nennenswerte Silikosegefährdung der reinen Kokereiarbeiter. Dem widerspricht in keiner Weise die geringe Pathogenität der experimentell ausgetesteten Kohlen- und Koksstäube, wenn man bedenkt, daß die Kokereiarbeiter im wesentlichen im Freien arbeiten und daß die Sieberei heutzutage automatisch, d. h. fast ohne menschliche Hilfe, abläuft. Die fibroplastische Wirkung der im Kokereibetrieb auftretenden Stäube hängt offenbar von deren Quarzgehalt ab, da Einsatzkohlen und daraus gewonnener Koks im intraperitonealen Mäusetest die gleichen Reaktionen hervorrufen. Entsprechend dem geringen Quarzgehalt in den Einsatzkohlen (vgl. Tabelle 2) als auch in dem daraus erzeugten Koks fanden wir in beiden Versuchsreihen nur eine sehr geringe Bindegewebsentwicklung, selbst bei einer Versuchsdauer bis zu 300 Tagen.

Tabelle 2. *Chemische und mikroskopische Analysen der Kohlenstäube*

Versuchsgruppe	Chemisch		Mikroskopisch	
	Asche (wasserfrei)	SiO_2 in der Asche (Asche = 100%)	Berge	Quarz (Berget. = 100%)
1. Gasflammkohle . . .	2,2%	25,89%	1,2%	1%
2. Gaskohle	3,0%	6,53%	2,8%	1%
3. Fettkohle	2,1%	26,91%	1,2%	1%
4. Ess-Magerkohle . . .	2,4%	9,04%	2,4%	2%

Die in vitro mit Hilfe der Glaselektrode gemessene Alkaliabgabe von Koksstaubsuspensionen konnte in Gewebekulturen nur ungenügend abgepuffert werden und ließ daher bevorzugt epithelartige Elemente aus den explantierten Lungenstückchen hervorwachsen (vgl. SCHILLER 1955, 1956). Intratracheale Versuche an der Ratte scheiterten an den starken katarrhalischen Entzündungen und der Bildung eines akuten Lungenödems. Es fragt sich, inwieweit die klinisch festgestellte Häufung von Bronchitiden bei Kokereiarbeitern mit der Alkaliabgabe inhalierten Koksstaubes in Verbindung zu bringen ist. Dieser schwierige Fragenkomplex, bei dem aber auch andere Faktoren zu berücksichtigen sind, läßt sich einstweilen noch nicht befriedigend analysieren.

Literatur

DICKMANS, H., u. O. SCHMIDT: Röntgenologische Untersuchungsergebnisse bei Kokereiarbeitern. Beitr. Silikoseforsch. **1953**, H. 21, 35—54. — DÜNNER, L.: Erkrankung der Lunge (Pneumokoniose) durch SO_2-Gas und Staub aus Koksfeuer. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1636—1637, 1 Taf. — DUNNER, L., R. HARDY and

D. J. T. Bagnall: Pneumoconiosis after exposure to sulphur dioxide fumes and dust from coke fires. Lancet **1949II**, 1214—1216. — Heppleston, A. G.: The essential lesion of pneumokoniosis in Welsh coal workers. J. of Path. **59**, 453—460, 4 Taf. (1947). — Schiller, E.: Histobiologie du poumon; défense contre les poussières. VI^{e} Congrès fédératif international d'anatomie, Paris — 25—30 juillet 1955. Résumés des communications S. 202. 1955. — Über das Eindringen von korpuskulären Elementen in das Lungengewebe. Z. Aerosolforsch. **5**, 13—22, Diskussion S. 22—30 (1956). — Histobiologie der Lunge: Alveolarphagozyten und Staubtransport. Anat. Anz. **102**, 389—395 (1956). — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen, Geschichte, Pathogenese, Morphologie, Klinik und Röntgenologie. XXIV, 898 S. Kamp-Lintfort: Staufen-Verlag 1954.

Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth, Moers, Krankenhaus Bethanien
Dr. med. E. Schiller, Homberg a. Nrh., Baumstr. 16

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 611—637 (1957)

Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing (Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Singer) und dem Bayerischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin (Regierungsmedizinaldirektor Dr. med. habil. Lederer)

Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau*

Von

Hans-Jochen Diesfeld, München

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. April 1957)

Unter den Pneumokoniosen im Bergbau nehmen diejenigen im Erzbergbau eine untergeordnete Stellung ein.

Einmal deshalb, weil die Ablagerungen von Eisenerzstaub in den Lungen gutartigen Charakter haben und ihnen somit weniger Interesse entgegengebracht wird als den wesentlich folgeschwereren Ablagerungen von Silicatstäuben. Dies ist eine Tatsache, die sich in der Literatur allein schon dadurch widerspiegelt, daß die verschiedenen Formen der Silikose in allen Sprachgebieten sehr große Beachtung finden, dagegen die Literatur über die Erzstaublungen leicht zu überblicken ist. Dies hat es mit sich gebracht, daß über die verschiedenen Formen und ihre Pathogenese relativ wenig bekannt ist.

Am deutlichsten wird dies auf dem Gebiet der Röntgenologie, wo es ohne entsprechende Anamnese oder Staubanalyse des Arbeitsplatzes große Schwierigkeiten bereiten kann, eine röntgenologisch faßbare Lungenveränderung als Silikose, als Siderose oder als eine Mischform von beiden (Sidero-Silikose) zu deuten, was aber bei der verschiedenartigen Prognose der Pneumokoniosen sehr wissenswert wäre. Es ist in Frühstadien nicht möglich, zu erkennen, ob eine Verschattung im Lungenbild nur eine Ablagerung von Erzstaub darstellt, oder ob es sich um eine beginnende Silikose handelt. Pathologisch-anatomisch ist eine Differentialdiagnose allerdings möglich, hat aber insofern keine allzu große praktische Bedeutung, als die Diagnose post mortem höchstens gutachtenmedizinisches oder wissenschaftliches Interesse besitzt.

Es wäre aber wichtig, bereits intra vitam diese Differentialdiagnose zu stellen, um gegebenenfalls beurteilen zu können, ob ein Bergmann auf Grund eines faßbaren röntgenologischen Befundes im Rahmen einer

* Für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Förderung bei der Durchführung der Untersuchungen sei an dieser Stelle Herrn Oberregierungsmedizinalrat Dr. Schneider vom Bayerischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin gedankt.

Lungenreihendurchleuchtung aus der staubgefährdeten Arbeit genommen werden muß, um der mit der Silikose verbundenen Prognose möglichst zuvorzukommen, oder ob man einen Bergmann bei vorhandenem Lungenbefund weiterarbeiten lassen kann, weil dieser auf eine Siderose hinweist, die nicht progredient oder sonst irgendwie bösartig ist, sondern lediglich eine „Tätowierung" der Lunge darstellt.

Mit den allgemeinüblichen Methoden der Reihendurchleuchtung ist die Frühdiagnose nur in sehr ausgeprägten Fällen möglich. Hier eine differentialdiagnostisch brauchbare und sichere Methode zu schaffen, wird seit langem gefordert.

Die Überlegungen, die zur Themastellung dieser Arbeit führten, waren folgende:

Wenn das bei der Erzstaubinhalation in die Lunge gelangende Eisen dort deponiert wird, so ist anzunehmen, daß der Körper auf diesen Fremdkörperreiz in irgendeiner Weise antwortet. Eine fibrotische oder allergische Reaktion zeigt er nicht, aber es wäre denkbar, daß der Organismus das Eisenerz als ein physiologisches Mineral für sich irgendwie aufschließt und verwertet. Es wäre also unter diesen Umständen möglich, dieses zusätzliche Eisen in irgendeiner Form im Körper nachzuweisen und mit den Ablagerungen von Eisenerzstaub in Beziehung zu setzen. Unter Umständen könnte man weiterhin hieraus eine Differentialdiagnose zwischen Eisenstaub- und Steinstaublungen stellen, wenn es möglich ist, bei den Eisenstaublungen vermehrt Eisen im Körper, z. B. im Serum oder in den physiologischen Eisendepots intra vitam nachzuweisen.

Diese Möglichkeit schien in der quantitativen Bestimmung des Serumeisens zu liegen, und es entstand die Frage, ob man bei einer fraglichen Siderose der Lunge eine Erhöhung des Serumeisenspiegels findet, was allerdings zur Voraussetzung hätte, daß das Eisen in den Lungen abgebaut und abtransportiert wird und daß andere Ursachen, die zu einer Erhöhung des Serumeisenspiegels führen können, ausgeschlossen werden.

Der Eisenstoffwechsel und das Serumeisen

Um die Zusammenhänge zwischen der Erzstaubinhalation einerseits und dem Verhalten des Serumeisenspiegels andererseits klarer überblicken zu können, muß an dieser Stelle kurz auf die Physiologie und Pathologie des Eisenstoffwechsels und des Serumeisens eingegangen werden.

Das biologisch wirksame zweiwertige Eisen ist im Serum an das β_1-Globulin gebunden! (SCHADE und CAROLINE). 1 mg Globulin kann 0,38—1,25 γ Fe^{++} binden (SURGENOR u. KOECHLIN). Über die normale Bindungskapazität von $^1/_3$ der theoretisch möglichen hinaus zugeführtes Eisen verschwindet rasch wieder aus der

Blutbahn (Holmberg und Laurell). Der konstante Eisenspiegel im Serum stellt das Gleichgewicht zwischen Eisenzustrom und -abstrom dar. Der jeweilig gefundene Serumwert weist jedoch lediglich auf einen gerade stattfindenden Transport von Eisen hin, sagt aber über die Richtung, ob sie vom Depot oder Aufnahmeorgan zum Erfolgsorgan oder umgekehrt geht, nichts aus.

Der Eisenbestand wird im wesentlichen durch Anpassung der Aufnahme, nicht durch Ausscheidung reguliert. Dieser Regulationsmechanismus wird durch das Protein Apoferritin bewerkstelligt, welches die Fähigkeit besitzt, sich in den Mucosazellen der Darmschleimhaut mit Eisen zu beladen und als Ferritin dieses dem Körper zu übermitteln. Nach Abgabe des Eisens kehrt es als Apoferritin wieder zum Darm zurück. Es wird also nur so viel Apoferritin frei, wie Eisen benötigt wird. Darüber hinaus kann kein Eisen aufgenommen werden. Es besteht also ein sog. „Mucosablock", eine Einfuhrkontrolle für Eisen (Granik). Andererseits besteht eine weitgehende Ausfuhrsperre für Eisen, so daß der Eisenstoffwechsel, zumindestens des Mannes, weitgehend autark ist (Heilmeyer). Das von den Atmungsfermenten benötigte Eisen stellt nur einen Bruchteil (16%) des im Körper vorhandenen Eisens dar, wogegen das erythropoetische System und seine Zellen den weitaus größten Teil (64%) des Eisens für sich beanspruchen; daraus ergibt sich, daß der Eisenstoffwechsel vorwiegend von dessen Bedürfnissen beherrscht wird (Heilmeyer). Ein weiterer Bedarf an Eisen ergibt sich bei jeder reaktiven Abwehrleistung des reticulohistiocytären Systems (RHS), welches die restlichen 20% für sich beansprucht.

Die Bedürfnisse dieser 3 Systeme, an erster Stelle des erythropoetischen, dann des RHS und an letzter Stelle das der Atmungsfermente diktieren infolgedessen den Eisenspiegel. So kommt es, daß der Serumeisenspiegel dem Diagnostiker eine wertvolle Stütze bietet, vor allem dann, wenn das Blutbild allein nicht zur Klärung beizutragen in der Lage ist. So erfolgt ein Absinken des Serumeisenspiegels z. B. bei reaktiven Abwehrleistungen des RHS durch Eisenabwanderungen in seine Zellen sowohl bei akuten als auch bei chronischen Infekten, bei Tuberkulose, bei Polyarthritis, bei malignen Tumoren. Zu einer Erhöhung des Eisenspiegels kommt es dagegen bei allen Formen gesteigerten Blutzerfalls, wie bei den perniziösen Anämien, beim hämolytischen Ikterus, bei Leberparenchymschädigungen, Leukämien und bei der Hämosiderose, bei der in der ersten Phase allerdings eine Senkung des Eisenspiegels stattfindet (Heilmeyer, Vannotti, Hammeler, Vahlquist). Eine physiologische Reaktion ist die kurzdauernde spontane Hypersiderämie nach Aderlässen und Blutverlusten (Vahlquist). Muskelarbeit bringt eine Erhöhung des Eisenspiegels (Vannotti). Die rhythmischen Schwankungen im Laufe des Tages sind bekannt. Am Morgen ist der Eisenspiegel erhöht, am Abend

Tabelle 1

		γ-%	Streuung	Fälle
Locke, Main und Rossbach	1932	100	—	8
Fowweather	1934	125	—	10
Moore	1937	122	± 30	25
Heilmeyer und Plötner	1937	126	± 30	25
Goidsenhoven, Hoet und Lederer . . .	1938	141	—	10
Skoge	1938	118	± 30	50
Vahlquist	1941	134	± 50	17
	Durchschnitt	125		145

erniedrigt (HEMMELER). Das Serum ist in diesem Geschehen des Eisenstoffwechsels nur Vehikel für das Eisen; hieraus erklärt sich, warum der Serumeisenspiegel so großen Schwankungen unterworfen ist und daß diese Schwankungen hier viel weniger besagen als die bei Serumanalysen irgendwelcher ausgesprochen pathologischer Stoffe, den letzten Endes handelt es sich ja nur um die örtliche Verschiebung eines ausgesprochen physiologischen Stoffes. Aus all diesem geht hervor, daß es schwierig sein muß, bindende Normwerte aufzustellen. Dies findet seinen Ausdruck auch darin, daß die Angaben über einen normalen Eisengehalt des Serums in der Literatur weit auseinandergehen. HEILMEYER gibt als Norm für den Mann 125 γ-% an, GOIDSENHOVEN, HOET und LEDERER nennen sogar 141 γ-%. In der folgenden Zusammenstellung sind die in der Literatur gefundenen Normalwerte des Serumeisenspiegels für Männer angegeben, ebenso die Zahl der jeweils untersuchten Fälle.

Tabelle 2

Nr.	Volumen	Extinktion	γ-% Eisen
1	3,3	0,105	115
2	3,4	0,140	100
3	3,5	0,110	129
4	3,6	0,170	168
5	3,4	0,089	94
6	3,7	0,145	81
7	3,3	0,118	118
Blindwert	3,5	0,057	99

Mittelwert bei 7 Untersuchungen: 115 γ-% Eisen

Für die Serumeisenuntersuchungen bei Staublungenträgern im Erzbergbau wurden vergleichende Sera von gesunden Männern untersucht, die beruflich nichts mit Eisen zu tun haben.

Tabelle 3

Nr.	Name	Volumen	Extinktion	γ-% Eisen
Blindwert:		4,9	0,024	58
1	Bh.	4,9	0,078	131
2	Dr. A.	4,5	0,085	132
3	Po.	5,6	0,084	176
4	Bl.	5,2	0,052	76
Blindwert:		4,7	0,021	49
5	Pf.	4,5	0,054	72
6	Fo.	5,4	0,050	85
7	Be.	5,3	0,076	152
8	Dr. Sch.	4,4	0,066	105
Blindwert:		4,3	0,027	58
9	St.	4,2	0,116	185
10	Si.	4,4	0,116	197
11	Me.	4,3	0,120	199
12	Die.	4,2	0,096	143

Mittelwert bei 12 Untersuchungen: 138 γ-% Eisen

Die quantitative Eisenbestimmung erfolgte nach der von HEILMEYER (1937) angegebenen photometrischen Methode. Als Photometer wurde der ELKO II von Zeiss verwendet. Die Bestimmung erfolgte in 3 Gruppen:

1. Gruppe: Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik München 7 Fälle, durchschnittlich 115 γ-%; 2. Gruppe: Aus dem Bayerischen Arbeitsministerium 12 Fälle, durchschnittlich 138 γ-%; 3. Gruppe: Aus der Maxhütte-Belegschaft 13 Fälle, durchschnittlich 138 γ-%.

Es ergibt sich hieraus bei 32 untersuchten Fällen ein Mittelwert von 130,6 γ-%. Zusammen mit den Werten aus dem Schrifttum ergibt dies bei über 180 Fällen einen *Serumeisen-Normalwert von 127 γ-%*.

Als Grundlage für die Beurteilung der Serumeisenbefunde bei den Erzbergleuten wurden Serumeisenwerte von 32 Männern verwendet, die unter den gleichen äußeren und methodischen Bedingungen gewonnen wurden wie diese, die beruflich mit Eisen nichts zu tun haben (Tabellen 2, 3 und 4).

Tabelle 4

Datum	Nr.	Name	Volumen	Extinktion	γ-% Eisen
5. 7. 55	Blindwert:		4,4	0,036	77
	1	Rudolf F.	4,0	0,100	120
	2	Herbert P.	4,0	0,125	170
	3	Hans G.	4,4	0,084	88
	4	Johann R.	4,0	0,122	164
19. 7. 55	Blindwert:		4,2	0,034	71
	5	Fritz W.	4,1	0,095	123
	6	Werner H.	4,0	0,122	172
	7	Robert T.	4,2	0,085	107
	8	Hubert B.	4,0	0,102	132
	9	Willi R.	4,0	0,130	188
26. 7. 55	Blindwert:		4,1	0,023	47
	10	Hans K.	4,0	0,084	120
	11	Günther G.	4,1	0,093	143
	12	Otto Th.	4,0	0,100	147
	13	Anton M.	4,2	0,085	131

Mittelwert bei 13 Untersuchungen: 138 γ-% Eisen

Die Blindwerte bei der Bestimmung des Serumeisens

Um eine möglichst genaue Kontrolle des Sauberkeit der Arbeitsmethode zu haben, wurden laufend Blindwertbestimmungen durchgeführt. Die Ergebnisse

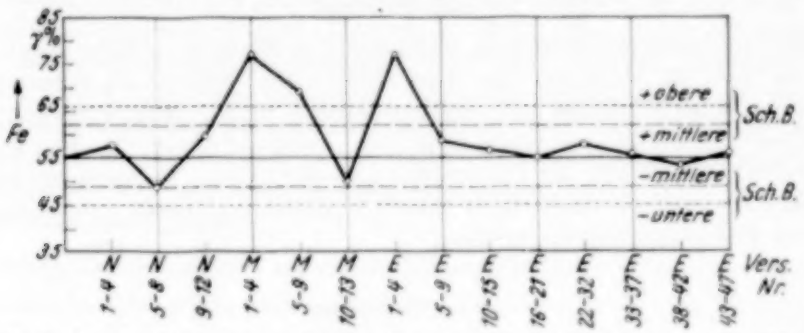

Abb. 1. Blindwerte bei den Serumeisenbestimmungen. *N* Normalsera von Männern aus München, *M* Normalsera der Maxhütte-Belegschaft, *E* Sera von Erzbergleuten

wurden in Kurvenform aufgezeichnet (Abb. 1). Wenn die Kurve ziemlich hohe Differenzen aufweist, so wird dies dadurch ausgeglichen, daß für jeden Serumansatz von höchstens 4 Proben jeweils stets ebenso viele Blindwerte mitliefen, so daß für die jeweilige Reihe immer eigene Blindwerte vorhanden waren. Hierdurch wurde versucht, die Blindwerte, die sich nur äußerst schwierig auf annähernd gleichem Niveau halten lassen, einigermaßen in die Hand zu bekommen.

Serumeisengehalt von Normalblut

Untersucht wurden gesunde Männer aus München, die beruflich nicht mit Eisen in Berührung kommen.

Die Bestimmungen erfolgten nach der Methode von HEILMEYER mit ELKO II von Zeiss mit Filter S 49 und 10 mm Schichtdicke (2 Versuchsreihen I—II).

Um Normalwertunterschiede auszuschließen, die regionärer oder landschaftlich bedingter Herkunft sein könnten, wurden von Betriebsangehörigen der Maximilianhütte Sulzbach-Rosenberg, die nicht direkt im Eisenbetrieb stehen, ebenfalls Serumeisenspiegelbestimmungen durchgeführt (Tabelle 4).

Die Staublungenerkrankungen unter Berücksichtigung des Eisen- und Steinstaubes

Der Begriff der benignen und malignen Pneumokoniosen

Der Begriff „Pneumokoniose" ist nur ein Gattungsbegriff. Über die Gut- oder Bösartigkeit des Staubes wird hierbei nichts ausgesagt. Gutartige Stäube werden lediglich im Lungeninterstitium phagocytiert und abgelagert, ohne nennenswerte Fremdkörpererscheinungen zu machen, wie dies z. B. bei dem Eisen- oder Kalkstaub der Fall ist. Als bösartig sind die Stäube dann zu betrachten, wenn sie das Gewebe veranlassen, mit stärkeren fibroblastischen Reaktionen, Narbenbildungen, Induration und Schrumpfung zu antworten. Quarz- und Asbeststäube lösen z. B. solche Reaktionen im Lungengewebe aus (KOELSCH 1935, GARDENER 1940). Diese Bezeichnung stößt manchmal insofern auf Schwierigkeiten, als in vielen Fällen von Staublungenerkrankungen die Beziehung von schädlichem Agens und erkranktem Organ nicht sicher möglich ist oder, was viel häufiger der Fall ist, pathogene Staubgemische die Klärung der Kausalität erschweren.

Die Silikose

Im Bergbau kommt die Silikose weitgehend in Form einer Mischstaub-Pneumokoniose vor und ist abhängig von dem Gehalt des Staubes an Kieselsäure. Die Begleitstäube spielen hierbei eine untergeordnete Rolle. Neben einfachen Staubablagerungen kommt es zur Ausbildung sog. „Silikoseknötchen", die die bösartige und fortschreitende Form der Pneumokoniose darstellen. Röntgenologisch relativ frühzeitige Erfaßbarkeit steht dem ziemlich späten Auftreten von klinischen und subjektiven Erscheinungen gegenüber.

Die Siderosen

Die erste Beschreibung einer Siderosis pulmonum geht auf ZENKER (1867) zurück. Ihm folgten 1869 MERKEL und 1895 LANGGUTH. In allen Fällen handelte es sich um eine gewerbliche Lungensiderose durch Englisch Rot bzw. Roteisenstein (Fe_2O_3). Es waren Spiegelschleifer, die Befunde wurden in tabula erhoben.

Auch heute werden Siderosen gefunden, und zwar bei Elektro- und Autogenschweißern (HUMPERDINCK 1942, SCHINZ, BAENSCH, FRIEDEL und UEHLINGER 1952). Ebenso in der Metall- und metallverarbeitenden Industrie, bei Schleifern, Drehern, Brennern treten Lungensiderosen auf (BENTZEN 1933, PENDERGRASS und LEOPOLD 1945, WORTH-SCHILLER 1954). Klinisch macht die Siderose außer höchstens einem Reizhusten oder leichten Bronchitiden (BENTZEN 1933) keinerlei nennenswerte Beschwerden. Auch ein chronischer Verlauf bleibt praktisch symptomlos (ENTIN 1915, TOLOT 1950). Sie wird meist als Nebenbefund diagnostiziert, nachdem anamnestisch und klinisch andere Ursachen, die zum gleichartigen röntgenologischen Bild führen, ausgeschlossen wurden.

Pathologisch-anatomisch läßt sich immer nur eine reine Speicherung des Eisens feststellen. Eine Gewebsschädigung oder eine anderweitige Gewebsreaktion ist nicht zu beobachten. Der inhalierte Eisenstaub wird von den Phagocyten intra-

cellulär in den perivasculären und perilymphatischen Gewebsspalten abgelagert, ohne daß auch nach längerer Exposition eine fibrotische Reaktion zu beobachten wäre. Tolot (1950) bezeichnet die Siderose als eine „einfache Tätowierung der Lunge". Die Lungensiderose ist also im Sinne von Koelsch (1935) und Gardener (1940) eine benigne Pneumokoniose.

Röntgenologisch imponiert eine reine Lungensiderose wie eine Silikose I. oder II. Grades. Auch läßt sie sich nicht in allen Fällen von einer miliaren Tuberkulose oder Tumorose unterscheiden, hätte man nicht eine genaue Anamnese. Die Ablagerungen zeigen keinerlei Ballungstendenz oder fibrotische oder anderweitige Reaktionen des Lungengewebes, aber die für eine Pneumokonose charakteristische Symmetrie (Koelsch 1935, Doig, McLaughlin 1948).

Die Mischstaubpneumokoniosen im Erzbergbau

1. Vorkommen. Bei den im Erzbergbau vorkommenden Staublungen wird es sich in den allermeisten Fällen um eine sog. modifizierte Silikose handeln, da die Zusammensetzung der Stäube sehr verschieden ist, je nachdem, in welcher Formation die Erzlagerstätten liegen und wie der Abbau betrieben wird.

So liegt im Schelde-Dill-Revier Roteisenstein (Fe_2O_3) zusammen mit Feldspat und Kalk und ist im allgemeinen frei von Quarz (di Biasi 1952). Symanski und Lippert (1955) geben für das Lahn-Dill-Revier dagegen an, daß 35—65% Eisenoxyde, 10—20% Quarz und 10—30% Kalk bei der mineralogischen Untersuchung festgestellt wurden.

Im Salzgitterbergbau wird Brauneisenerz mit 25% Eisengehalt und 0—14,7% Quarzgehalt gefördert (Symanski 1955). Auch der Siegerländer Erzbergbau ist durch Kieselsäuregehalt des Einbettungsgesteines belastet, so daß dort von einer Eisenerzsilikose gesprochen wird (Haubrich 1951). Bei einem Silicatgehalt von 7—12% im lothringischen Erzbergbau wird von leichten Silikosen berichtet (Dechoux 1954). Aus dem englischen Hämatitbergbau (Steward und Faulds 1934) wird ebenso wie von den schwedischen Erzgruben (Naeslund 1938 und Bruce 1942) und vom amerikanischen Erzgebiet in Utah (Dressen, Britton und Page 1942) berichtet, daß auftretende Pneumokoniosen durch den Quarzgehalt des Begleitgesteins bedingt seien.

Aus dem Dargestellten ist zweierlei ersichtlich: Von allen Autoren aus verschiedenen erzbergbaubetreibenden Ländern wird die Beteiligung des kieselsäurehaltigen Begleitgesteins am Zustandekommen der Pneumokoniosen an erster Stelle genannt. Einer Beteiligung von Eisenerzstaub bei der Entstehung einer Fibrose wird wenig oder gar kein Wert beigemessen, obwohl es sich offenbar um Mischstäube handelt, die ja immerhin einen beachtlichen Gehalt an Eisen besitzt.

Die Frage lautet nunmehr, inwieweit ist der Eisenerzstaub am Zustandekommen einer bleibenden Lungenveränderung beteiligt und wieweit ist man berechtigt, von einer Siderosilikose zu sprechen.

2. Das klinische Bild der Pneumokoniosen im Erzbergbau. Während die Silikose ein ganz ausgeprägtes Bild darstellt und die Siderose in der Eisenindustrie ausgesprochen gutartigen Charakter besitzt, nehmen die Pneumokoniosen im Erzbergbau eine Mittelstelle in ihrer klinischen Erscheinungsform ein.

Die im Erzbergbau beobachteten Mischstaubpneumokoniosen verlaufen im allgemeinen wesentlich langsamer und treten, wenn überhaupt, erst viel später in mittlere und schwere Stadien ein. Eine Progredienz der klinischen Symptome nach

Beendigung der Staubgefährdung wird fast nie beobachtet (SYMANSKI und HOMBURG 1954). Die Symptomatik einer Pneumokoniose im Erzbergbau ist die einer gemilderten Silikose (SCHEID 1931, DI BIASI 1952 und SYMANSKI 1955). Die Prognose ist wesentlich günstiger, auch eine besondere Tuberkulosegefährdung, wie sie bei der Silikose vorliegt, ist nicht vorhanden (F. HEIM DE BALSAC und FEIL 1934).

3. Das röntgenologische Bild. Die Pneumonikosen im Erzbergbau treten erst nach längerer Gefährdungszeit auf als die echte Silikose und werden somit auch röntgenologisch später erkennbar. Auch hier ist eine Progredienz nach Beendigung der Exposition nur sehr selten festzustellen.

In den Anfangsstadien kann die Pneumokoniose im Erzbergbau von der üblichen Form der Bergmannssilikose nicht unterschieden werden oder nur sehr schwer, was einerseits auf der schattengebenden Eigenschaft des Eisens beruht, andererseits aber eine Mitbeteiligung von echten silikogenen Veränderungen nicht ausschließt (KLOSTERKÖTTER, PFEFFERKORN 1952, SYMANSKI 1955).

4. Die Pathologie. CRAW (1945, 1947) stellte im Vergleich von Röntgenbild und Autopsiebefund (78 Fälle) fest, daß die strahlendichte Netzzeichnung im Röntgenbild durch eine einfache Ablagerung von Eisenstaub ohne Bildung von Kollagen- oder Gitterfasern zustande kommt. Die Knötchenbildung beruht auf massiver perivasaler und peribronchialer Staubanhäufung. DI BIASI (1952) und SYMANSKI (1955) kommen auf Grund autoptischer Beobachtungen beide zu dem Ergebnis, daß es sich um eine Sidero-Silikose handeln muß, da sich neben echten hyalinknotigen Silikoseknötchen reine schwarze bis braunschwarze Staubablagerungen in großen Massen finden lassen, die eine intensive Eisenreaktion geben.

Die Differentialdiagnose der Sidero-Silikose, der Siderose und der Silikose

Die Differentialdiagnose: Siderose — Silikose — Sidero-Silikose ist letzten Endes nur durch eine genaue Arbeitsanamnese und eine Analyse des am Zustandekommen der Staublunge beteiligten Staubes möglich. Im Erzbergbau ist eine reine Siderose kaum möglich, was aus sämtlichen Staubanalysen hervorgeht. Ebenso ist eine reine Silikose unwahrscheinlich, da der Prozentsatz an kieselsäurehaltigen Stäuben überall ziemlich gering ist.

In welchem Maße Silicate am Zustandekommen einer Staublungenerkrankung beteiligt sind, läßt sich bis zu einem gewissen Grad an der Schwere des Krankheitsbildes abschätzen, ebenso aus den röntgenologischen Veränderungen. Staubanalyse und Arbeitsanamnese geben wichtige Hinweise.

Postmortale pathologisch-anatomische Untersuchungen können erst eine genaue Auskunft über die vorliegende Pneumokoniose geben. Sogar hier gehen die Meinungen über die Ätiologie der pathologischen Veränderung auseinander.

Nur eine Gegenüberstellung von Arbeitsanamnese, Staubanalyse und Röntgenbild und die Erfahrung der Pathologie ermöglichen eine exakte Differentialdiagnose.

In den nun folgenden Abschnitten soll untersucht werden, ob man mit der Bestimmung des Serumeisen bei diesen Bergleuten eine weitere differentialdiagnostische Möglichkeit schaffen kann, eine Silikose von einer Siderose oder Sidero-Silikose zu unterscheiden. Der Leitgedanke hierfür war folgender:

Der in das Lungengewebe eingedrungene Staub besteht zu einem großen Teil aus Eisen. Wenn dieses Eisen vom Körper abtransportiert wird, so ist anzunehmen, daß sich dies in einer Erhöhung des Serumeisenspiegels bemerkbar macht.

Ist nun bei gleichzeitigem Röntgenbefund und entsprechender Staubexposition eine Erhöhung des Serumeisenspiegels vorhanden, so könnte man annehmen, daß es sich hier um eine Siderose oder um eine Sidero-Silikose handelt. Man hätte somit die Möglichkeit, diese Formen der Pneumokoniose von der Silikose abzugrenzen.

Diese Möglichkeit wird bei den folgenden Kapiteln an Hand von Serumeisenuntersuchungen bei Bergleuten aus dem Oberpfälzer Erzbergbau untersucht.

Die Erzgrube „Karoline" der Maximilianshütte in Sulzbach-Rosenberg, Oberpfalz

An Hand von Untersuchungen an Bergleuten der Grube „Karoline" werden die gestellten Fragen erörtert[1].

In der Grube „Karoline" wird Brauneisenstein abgebaut, der in dem nordwestlich streichenden Spaltenzug Amberg-Sulzbach in metasomatischen Erzstöcken vorkommt. Zum Abbau werden die Erzstöcke in 2,2—2,5 m mächtige Scheiben aufgeteilt, die durch Strebbau gewonnen werden. Die Hereingewinnung des Erzes erfolgt überwiegend durch Abbauhammerarbeit. Die natürliche Bewetterung der Grube wird durch einen Lüfter mit einer Kapazität von 400 m³/min unterstützt. Die natürliche Gebirgsfeuchte beträgt 10—12%. Die Wasserflüsse sind verhältnismäßig groß.

Nach Berichten von Herrn Dr. Landwehr (Silikoseforschungsinstitut Bochum) sind folgende geologische Verhältnisse gegeben:

Das in der Grube anstehende Erz ist ein durch Verwitterung entstandenes, vorwiegend als Hydrogel vorliegendes *Eisenhydroxyd (Brauneisenerz)* von heterogener, stark wechselnder Konsistenz und Farbe.

Je nach Beschaffenheit und Begleitmaterial trägt es die bergmännische Bezeichnung: Derberz, Lebererz, Rieselerz, Ocker- oder Rauherz. Unter Derb- oder Schußerz wird ein festes, dichtes, homogenes Eisenerz von schmutzigbrauner Farbe mit einem Eisengehalt von etwa 58% verstanden. Es hat muscheligen Bruch. Tritt dieses Erz mit überwiegend rundlicher Oberfläche auf, so wird es Lebererz genannt.

Rieselerz hat einen Eisengehalt von etwa 51% und ein brecchienartiges Gefüge. Charakteristisch dafür sind die mehr eckige Begrenzung der Bruchflächen und deren willkürliche Lagen im Erz. Das Verhältnis zwischen groben und feinen Anteilen ist schwankend. Die Festigkeit gering.

Ockererz ist ein sandiger, plastischer, von feinverteiltem Braunerz durchsetzter Lehm von rotbrauner, bis gelber Färbung mit mehr als 35% Eisen. Rauherz ist ein verfestigter Doggersandstein mit etwa 25% Eisengehalt.

[1] Für die Ermöglichung dieser Untersuchungen sei der Leitung der Maxhütte, vor allem Herrn Arbeitsdirektor Zink und dem Werkarzt, Herrn Dr. Ringer besonders gedankt.

Analyse der einzelnen Erzproben, die bei der Abbauarbeit gewonnen werden

Derberz und Lebererz

Mineralogische Zusammensetzung des Gesamtstaubes:

Brauneisenerz	96 Vol.-%
Ton und Glimmer . .	3 Vol.-%
Quarz	1 Vol.-%

Mineralogische Zusammensetzung des Feinstaubes:

Brauneisenerz	93 Vol.-%
Glimmer	2 Vol.-%
Ton	3 Vol.-%
Kalk	2 Vol.-%

Der Hauptanteil des ausgefällten Staubes liegt in der Korngröße oberhalb von 0,3 mm ⌀ und somit außerhalb des gefährlichen Bereiches.

Rieselerz und Ocker

Siebanalyse des Gesamtstaubes:

über 1,0 mm	60,68%
1,0 bis 0,042 mm . . .	31,36%
unter 0,042 mm . . .	7,96%
	100,00%

Mineralogische Zusammensetzung:

Braunerz	95 Vol.-%
Quarz	3 Vol.-%
Glimmer und Ton . .	2 Vol.-%

Feinstaubanalyse:

Braunerz	83 Vol.-%
Ton	10 Vol.-%
Quarz	4 Vol.-%
Glimmer	2 Vol.-%
Kalk	1 Vol.-%

Beurteilung. Sowohl die mineralogischen als auch die Staubmeßwerte ergaben, daß die Silikosegefährdung der Arbeiter noch tragbar ist.

Staubmessungen auf der Grube „Karoline" (Klenzeschacht)

1. Reihenuntersuchungen mit dem Tyndallometer zur Staubmengenbestimmung.

2. Entnahme von Staubproben mit dem Konimeter zur Bestimmung der mineralogischen Zusammensetzung des Schwebestaubes.

3. Wettermessungen.

Es wurden bei den Untersuchungen durch das Silikoseforschungsinstitut die Wetter- und Staubverhältnisse verschiedener Betriebspunkte geprüft.

Es soll hier in diesem Rahmen aber nur ein Durchschnittswert für verschiedene Arten von Betriebspunkten angeführt werden.

1. *Relative Luftfeuchtigkeit* der gesamten Grube 91—95%.

2. *Wetterverhältnisse* (Wettergeschwindigkeit und Wettermenge).

In Streben: Wettergeschwindigkeit 6 m/min.
Bei einem Querschnitt von 5,0 m²
eine Wettermenge von 30,0 m³/min.

Vor Ort: Wettergeschwindigkeit 2 m/min.
Bei einem Querschnitt von 5,3 m²
eine Wettermenge von 10,6 m³/min.

3. *Die Tyndallometermessungen ergeben:*
Im Strebbau eine mittlere Staubbelastung von:

Gesamtstaub . . .	9,9 mg/m³
Feinstaub	8,1 mg/m³
Feinstaubanteil . .	81,9%

Für den Ortsbetrieb in Kopfstrecken:

Gesamtstaub . . .	16,9 mg/m³
Feinstaub	15,8 mg/m³
Feinstaubanteil . .	93%

4. *Die mineralogische Zusammensetzung des Feinstaubes ergab:*
Für den Strebbau:

Quarz	1—2%
Erz und Ton . . .	94—97%
Kalk	1—2%

Für den Ortsbetrieb in Kopfstrecken:

Quarz	1—2%
Erz und Ton . . .	94—97%
Kalk	1—2%
Glimmer	1—2%

Dieselben Befunde ergaben sich bei Bohrstaubanalysen.

Die Sonderbewetterung von Ortsbetrieben erfolgt durch blasende oder saugende 200er Luttenleitungen. Die Wetter, die dem Betrieb zugeführt werden, sind teilweise Abwetter aus Streben und führen somit eine allerdings geringe Staubbelastung mit sich.

Die durch die Strecken ziehenden Frisch- und Abwetter sind außerordentlich gering staubbelastet.

Zusammenfassung und Beurteilung der Silikosegefährdung

Aus den Berichten und Urteilen des Silikoseforschungsinstituts Bochum geht hervor, daß auf der Grube „Karoline" in Sulzbach-Rosenberg die Staubgefährdung relativ gering ist.

Als Ursache wird vor allem die hohe Gebirgsfeuchtigkeit von 10 bis 12% und die damit verbundene hohe relative Luftfeuchtigkeit von rund 95% angeführt. Eine große Staubentwicklung ist aus diesem Grund schon gar nicht möglich.

Hierzu kommt noch die mineralogische Zusammensetzung des auftretenden Staubes, der zu rund 96% aus Erz und Ton besteht, zu 1—2% aus Quarz und aus rund 2% aus Kalk. Die verschwindend geringe Menge Quarz gegenüber dem Erzstaub läßt eine Ausbildung einer Silikose schon sehr unwahrscheinlich werden. Und wenn, dann nur bei einer sehr langen Expositionsdauer.

Selbst der fast ausschließliche Gehalt von Erzstaub wird ebenfalls wegen des hohen Feuchtigkeitsgehaltes und der damit verbundenen Staubentwicklung keine allzuhohe Eisenablagerung in der Lunge erwarten lassen, so daß, falls das Eisen abtransportiert werden sollte, der zu erwartende Serumeisenwert nicht sehr hoch sein dürfte.

Der Serumeisengehalt bei Bergleuten auf der Maximilianshütte und seine Bewertung (Tabelle 5)

Kommentar zum Protokoll der Untersuchungen

1. Die Entnahme und Verarbeitung von rund 10 cm^3 Venenblut erfolgten nach der von HEILMEYER angegebenen Vorschrift.

2. Es wurde eine allgemeine Anamnese erhoben, um Krankheiten auszuschließen, die den Serumeisenspiegel beeinflussen könnten. Es zeigte sich aber, daß in dieser Richtung sämtliche Anamnesen „unauffällig" waren.

3. Die Berufsanamnese wurde in bezug auf die Tätigkeit in Bergwerken aufgenommen, um dabei frühere Arbeiten in ausgesprochen silikosegefährdenden Betrieben von dem Erzbergbau der Maximilianhütte abzutrennen. Weiterhin wurde in der Berufsanamnese die derzeitige bzw. vorhergegangene Beschäftigung berücksichtigt, um festzustellen, wie stark ungefähr die jeweilige Exposition war.

4. Das Blutbild wurde von der technischen Assistentin des Bayerischen Landesinstitutes für Arbeitsmedizin abgenommen und ausgewertet und das Ergebnis wurde für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

5. Die Röntgenbilder der betreffenden Bergleute wurden vom Institut für Silikoseforschung in Bochum überlassen. Sie stammen aus Reihenuntersuchungen aus dem Jahre 1953. Eine nochmalige Beurteilung der Röntgenaufnahmen erfolgte durch Herrn Oberregierungsmedizinalrat Dr. SCHNEIDER.

6. Der Serumeisengehalt wurde nach den von HEILMEYER angegebenen Methoden im chemischen Laboratorium des Bayerischen Landesinstitutes für Arbeitsmedizin bestimmt.

7. Den folgenden Tabellen und Überlegungen wurde ein normaler Serumeisengehalt von *127* γ-% zugrunde gelegt. Diese Zahl wurde aus den in der Literatur angegebenen Werten und aus eigenen Untersuchungen normaler Blutsera gewonnen.

8. Bei den folgenden Zusammenstellungen wurden 4 Gruppen unterschieden, die nach *Staubexposition*, *Alter* und *Art der Beschäftigung* herausgestellt wurden.

1. Gruppe. Diese umfaßt jugendliche Bergleute, die direkt vor Erz arbeiten und massivem Erzstaub ausgesetzt sind und noch nicht sehr lange in dieser Arbeit stehen.

2. Gruppe. Hier werden Arbeiter herausgegriffen, die ebenfalls direkt vor Erz arbeiten, aber dem massiven Erzstaub schon seit vielen Jahren ausgesetzt sind und bereits leichte, wenn auch noch uncharakteristische Lungenveränderungen aufweisen.

Tabelle 5. *Untersuchungsergebnisse von Arbeitern der Maximilianshütte in Gruppen gefaßt nach dem Lungenbefund bei generell vorhandener unauffälliger allgemeiner Anamnese*

Nr.	Name	Alter	Berufsanamnese (in Jahren)						Blutbild			Lungenbefund „Silikose" 1953	Serum Eisen γ-%
			Bergbau	Steinbetrieb	Erz	Reparaturhauer	über Tag	invalide	Hb	Erythryo	FI.		
1	W. K.	58	41	—	34	7	—	—	103	4,7	1,1	I	152
2	M. J. (1)	51	26	—	26	—	1½	—	92	4,1	1,1	I	166
3	M. J. (2)	50	27	—	27	¼	—	—	106	4,8	1,1	I	204
4	M. J. (3)	53	38	—	38	—	—	1½	105	4,7	1,1	I	191
5	G. J.	53	17	—	17	—	—	—	84	4,5	0,9	I	179
6	Sch. A.	54	28	—	28	—	—	—	94	4,7	1,0	I	166
7	M. J. (4)	54	35	7	28	1	—	—	102	4,9	1,0	I	161
8	R. G.	56	38	—	35	3	—	—	88	4,6	1,1	II	136
9	D. H.	48	35	—	29	—	6	—	94	1,1	1,1	I	126
10	W. G.	64	40	—	28	12	—	2	86	4,1	1,0	II/III	112
11	E. J.	54	36	—	36	3	—	—	79	4,1	0,96	I	102
12	H. L.	56	31	—	24	7	—	—	86	4,3	1,0	I	237
13	M. J. (5)	55	22	—	16	6	¼	—	106	4,8	1,1	I	159
14	D. G.	57	41	1	26	—	2	—	102	4,9	1,0	II	143
15	H. J.	55	19	—	19	15	—	—	88	4,4	1,0	I	169
16	P. J.	47	30	1	25	4	—	—	93	4,28	1,1	0—I/I	183
17	A. J.	55	38	—	24	11	2	1	102	4,8	1,0	0—I/I	162
18	B. J.	52	26	—	25	1	—	—	96	4,6	1,0	0—I/I	101
19	E. J.	50	28	—	20	8	—	—	90	4,6	0,98	0—I/I	94
20	I. J.	61	43	—	22	12	—	1	105	4,6	1,1	0—I/I	198
21	E. L.	49	20	—	20	—	—	—	94	4,5	1,0	0—I/I	130
22	H. K.	47	26	5	21	1	—	—	94	4,6	1,0	0—I/I	191
23	K. A.	52	33	—	28	5	—	—	90	4,3	1,0	0—I/I	112
24	H. L.	51	31	4	26	1	—	—	104	4,7	1,1	0—I/I	251
25	F. M.	56	35	—	30	5	—	—	92	4,3	1,0	0—I/I	203
26	B. J.	52	25	—	18	5	2	—	82	3,9	1,0	0—I/I	118
27	Sch. L.	53	27	—	27	—	—	—	90	4,6	0,97	0—I/I	147
28	M. L.	47	29	—	29	—	—	—	91	4,5	1,0	0—I/I	113
29	O. G.	57	36	—	32	4	—	—	88	4,5	1,0	0—I/I	142
30	K. J.	51	24	—	24	—	—	—	94	4,7	1,0	0—I/I	190
31	E. G.	60	32	—	29	3	—	½	90	4,8	0,93	0—I/I	83
32	E. K.	34	7	—	7	—	—	—	100	4,8	1,0	0	172
33	K. G.	29	7	—	7	—	—	—	98	4,6	1,0	0	159
34	H. H.	24	4	—	4	—	—	—	94	4,7	1,0	0	95
35	E. G.	27	8	—	8	—	—	—	91	4,2	1,1	0	135
36	D. F.	25	3	—	3	—	—	—	103	4,7	1,0	0	124
37	K. G.	25	7	—	7	—	—	—	91	4,5	1,0	0	76
38	G. J.	24	6	—	6	—	—	—	98	4,8	1,0	0	229
39	E. G.	23	4	—	4	—	—	—	104	4,4	1,1	0	172
40	G. W.	40	7	—	7	—	—	—	113	5,2	1,0	0	115
41	G. G.	35	7	—	7	—	—	—	78	4,5	0,86	0	101
42	K. J.	24	6	—	6	—	—	—	113	4,8	1,1	0	118
43	H. G.	30	7	—	7	—	—	—	88	4,5	0,97	0	116
44	D. J.	37	8	—	8	—	—	—	97	4,6	1,0	0	173
45	M. W.	33	9	2	7	—	—	—	106	5,1	1,0	0	161
46	H. F.	23	5	—	5	—	—	—	100	5,1	0,98	0	142
47	B. A.	22	4	—	4	—	—	—	94	4,1	1,1	0	128

3. Gruppe. Es werden Arbeiter aufgeführt, die auf Grund ihres Alters oder irgendwelcher Krankheiten, die nicht von der Lunge herrühren, nicht mehr vor Erz arbeiten, sondern als „Reparaturhauer" leichtere Arbeiten unter Tag ausführen. Diese Leute sind aber auch noch durch den Wetterstrom staubexponiert, jedoch nicht mehr in dem Maße, wie es bei den vor Erz arbeitenden Leuten der Fall ist.

4. Gruppe. Sie erfaßt Leute, die auf Grund ihres Alters oder wegen irgendwelcher Erkrankungen, auch Staublungenerkrankungen, nicht mehr unter Tag arbeiten können. Entweder gehen diese Leute einer staubfreien Arbeit über Tag nach, oder sie sind bereits invalidisiert. Diese Leute waren alle jahrelang vor Erz und somit direkt dem Erzstaub ausgesetzt und auch einige Jahre als Reparaturhauer (s. oben) tätig, bevor sie grubenuntauglich wurden.

Folgende *Zusammenfassung* soll nun die Serumeisenmittelwerte der einzelnen, nach Alter, Expositionsart und -dauer und nach Lungenbefund getrennten Gruppen herausstellen.

Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen, so lassen sich gegenüber der Norm und in Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen zueinander statistisch deutliche Unterschiede erkennen. Welcher Art diese Unterschiede sind und wie sie zu deuten sind, soll in den folgenden Kapiteln behandelt werden.

Die Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse und ihre Schwankungsbreiten

1. Gruppe: Jugendliche Arbeiter vor Erz (16 Fälle).
Durchschnittsalter 28 Jahre.
Durchschnittliche Exposition vor Erz: 6 Jahre, ohne Lungenbefund.
Mittlerer Serumeisengehalt 130 γ-%.
Obere Schwankungsbreite: 229 γ-% = +90.
Untere Schwankungsbreite: 76 γ-% = −54.

2. Gruppe: Ältere Arbeiter vor Erz (6 Fälle).
Durchschnittsalter: 42 Jahre.
Durchschnittliche Exposition vor Erz: 24 Jahre.
Silikose 0—I.
Mittlerer Serumeisengehalt 154 γ-%.
Obere Schwankungsbreite: 190 γ-% = +36.
Untere Schwankungsbreite: 113 γ-% = −41.

3. Gruppe: Reparaturhauer (15 Fälle).
Durchschnittsalter: 54 Jahre.
Durchschnittliche Exposition vor Erz: 27 Jahre.
Durchschnittliche Exposition als Reparaturhauer: 4 Jahre.
Silikose 0—I bis I.
Mittlerer Serumeisengehalt: 156 γ-%.
Obere Schwankungsbreite: 251 γ-% = +95.
Untere Schwankungsbreite: 83 γ-% = −73.

4. Gruppe: Arbeiter über Tag (5 Fälle) und Invalide (5 Fälle).
Durchschnittsalter: 55 Jahre.
Durchschnittliche Exposition vor Erz: 26 Jahre.
Durchschnittliche Exposition als Reparaturhauer: 4 Jahre.
Durchschnittliche Exposition in staubfreier Umgebung: 2 Jahre.
Silikose I bis II.

Mittlerer Serumeisengehalt: 146 γ-%.
Obere Schwankungsbreite: 182 γ-% = +36.
Untere Schwankungsbreite: 100 γ-% = −46.

Die Abhängigkeit des Serumeisenspiegels von der Dauer der Exposition

Betrachtet man diese Zusammenstellung und die dazugehörige Kurve (Abb. 2), so ergibt sich folgendes Bild:

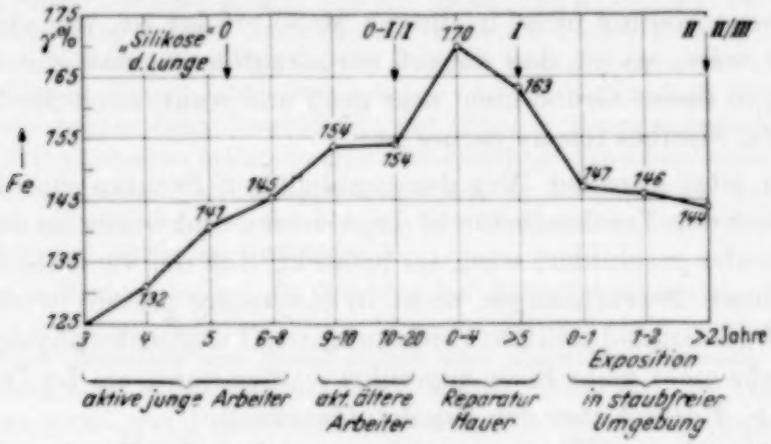

Abb. 2. Die Abhängigkeit des Serumeisenspiegels von der Expositionsdauer, der Beschäftigungsart und dem Silikosegrad

Der jugendliche Bergmann zeigt in den ersten Jahren seiner Tätigkeit im Erzbergbau keine nennenswerte Erhöhung seines Serumeisenspiegels.

Vom 5. Arbeitsjahr an ist im statistischen Durchschnitt das erste Ansteigen des Serumeisenspiegels festzustellen.

Dies nimmt bis zum 1. Jahrzehnt der Exposition als Hauer vor Erz zu, bis zu einem statistischen Durchschnitt von 154 γ-% Serumeisen.

In den nun folgenden Jahren und Jahrzehnten, meist erst ab dem 10. Arbeitsjahr, tritt dann noch röntgenologisch das Bild einer Pneumokoniose mit der fein- bis grobfleckigen maschen- bis netzförmigen Zeichnung hinzu.

Die nunmehr zur Verfügung stehenden Bergleute arbeiteten auf Grund ihres Alters nicht mehr als Hauer vor Ort, sondern als Reparaturhauer. Jedoch haben sie durchschnittlich 27 Jahre vor Erz gearbeitet und sind erst ungefähr seit 3 Jahren nicht mehr als Hauer beschäftigt. Diese Leute weisen in ihrem Blutserum eine Eisenspiegelerhöhung mit durchschnittlich 170 γ-% auf.

Dies zeigt, daß bei langdauernder Staubexposition eine beträchtliche Serumeisenerhöhung eintreten kann.

Sind nun diese Leute länger als 5 Jahre „auf Reparatur", so sinkt der Serumeisenspiegel mit zunehmendem zeitlichen Abstand von ihrer Tätigkeit vor Erz wieder ab.

Wenn die Bergleute nun aus gesundheitlichen Gründen, sei es wegen einer Staublunge oder auf Grund ihres Alters nicht mehr grubentauglich sind, so daß sie über Tage eine staubfreie Arbeit haben oder invalidisiert worden sind, so sinkt der Eisenspiegel wieder in den Bereich der Norm ab.

Zusammenfassend läßt sich über dieses erste Ergebnis folgendes sagen: Mit zunehmender Expositionsdauer und damit zunehmender Eisenstaubablagerung in den Lungen steigt der Serumeisenspiegel an. Wenn diese Serumeisenerhöhung nicht in diesem Maße erfolgt ist, wie vielleicht zu erwarten wäre, so ist das darauf zurückzuführen, daß die Staubentwicklung in dieser Grube nicht sehr groß und somit auch die Menge des inhalierten Staubes relativ gering ist.

Bevor jetzt kurz der Weg des eisenhaltigen Staubes von der Mundhöhle durch den Trachealbaum in die Alveolen und weiter an die Lymphstombahnufer geschildert wird, sei bemerkt, daß der verschluckte Staub bei all diesen Betrachtungen nicht in Rechnung gestellt werden kann, da dem Organismus durch den Verdauungstrakt wegen des physiologischen Eisenblocks nicht mehr Eisen zugeführt werden kann, als der Organismus benötigt (s. Kapitel über den Eisenstoffwechsel).

Aus den pathologisch-anatomischen Untersuchungen mehrerer Autoren (SCHEID 1931, DI BIASI 1942 u. a.) ergibt sich, daß der bis in die Alveolen eingeatmete Staub von den Zellen des RHS der Lunge aus den Alveolen in die peribronchialen und perivasalen Lymphspalten des Lungengewebes abtransportiert und dort abgelagert wird. M. G. BOHROD (1930) differenziert sogar und sagt, daß die unlöslichen Eisenstäube extracellulär, die löslichen dagegen intracellulär im Lungengewebe deponiert werden. Er fand bei seinen Untersuchungen Eisen in den Zellen des RHS wieder und hält deshalb einen Weg über die Lymphknoten und den Ductus thoracicus für möglich. Diese eisenhaltigen Staubmassen liegen nun in den Lymphspalten und können dort zu Staubkonglomeraten heranwachsen, ohne aber in der Regel eine fibrotische Reaktion im Gewebe auszulösen. Man spricht sogar dem Eisenstaub eine gewisse absorbierende und vor Fibrose schützende Wirkung zu und spricht von Schutzstaub (SCHEID 1931, GERSTEL 1940, ERHARDT und GÜTHERT 1947).

Solange es sich aber um reinen Eisenstaub handelt, sind keinerlei fibrotische Gewebsreaktionen zu beobachten (MCLAUGHLIN, BARRIE und HARDING 1945, KOELSCH 1935, PODKAMINSKI 1931, SCHEID 1931, SYMANSKI 1953, 1955, DI BIASI 1952, PANDERGRASS und LEOPOLD 1945, HUMPERDINCK 1942). Nach den Autopsiebefunden von SCHEID 1931 zeigen die in den Lungen abgelagerten $FeCO_3$ Kristalle eine deutliche Veränderung, die er als „Rosten des Karbonats" bezeichnet. Die dabei entstehende Ablagerung, die sich vom echten Hämosiderin bei Hämosiderose nicht mehr unterscheiden ließ, bezeichnet er als *Siderin*. Der in der Lunge vorhandene Kohlenstoff ist in der Lage, dieses Siderin zu adsorbieren.

Ob und in welchem Maß diese Adsorption stanttfindet, hängt ab 1. von der Qualität des aufgenommenen Eisens und 2. von dem chemisch-physikalischen Zustand des umgebenden Bindegewebes. Auch andere Autoren sprechen von einer Löslichkeit des deponierten Eisenerzstaubes (Bohrod 1930). Otto (1939) und Erhard und Güthert (1947) behandelten die Ocker-Staublunge und sprechen ebenfalls von einer Löslichkeit des Eisenhydroxyds in der Lunge. Die Autoren machen für den langsamen Abbau des Eisens in der Lunge den p_H-Wert der Lunge verantwortlich.

Es scheint also nicht nur der mechanische Abtransport der Erzstaubpartikelchen nach außen und über den Lymphstrom zu dem regionären Lymphoknten, sondern auch eine chemische Lösung der Eisenanteile des Staubes bei der Selbstreinigung der Lunge eine Rolle zu spielen. Dies wird auch an Hand röntgenologischer Beobachtungen von verschiedenen Seiten berichtet.

So beschreibt z. B. B. Bentzen (1933) einen Fall von akuter Siderosis pulmonum, welchen er über längere Zeit hin beobachten konnte und bei dem sich die röntgenologischen Zeichen nach akutem Auftreten restlos zurückgebildet haben. Anamnestisch waren Krankheiten, die ähnliche Röntgenbefunde machen könnten, ausgeschlossen. Ein 30 Jahre alter Arbeiter mußte 2 Monate lang Eisenpulver herstellen und bekam dann Nasenbluten und Husten. Röntgenologisch zeigten sich dichte Infiltrationen in beiden Lungen von scharf bis diffus begrenzten runden und irregulären Formen. Nach Anamnese und Art der Beschäftigung handelte es sich zweifellos um eine Siderose der Lunge. Der Mann wurde aus der Arbeit herausgenommen und wurde beschwerdefrei.

Nach 9 Monaten waren die Schatten im Röntgenbild restlos verschwunden. Bentzen nimmt an, daß das Eisen auf irgendeine Weise abtransportiert wurde und unterschied daraufhin von dieser *akuten* eine *chronische* Siderose, bei der das Eisen nicht mehr abtransportiert wird. Sowohl Humperdinck (1942) als auch Klosterkötter und Pfefferkorn (1952) geben bei röntgenologischen Untersuchungen von Metallarbeitern an, daß sich die Bilder nach Beendigung der Exposition zurückbilden können.

In welchem Maß die Selbstreinigung der Lunge vor sich geht, hängt von der jeweiligen Reaktionslage des Organismus ab. Auf welchem chemischen Weg der Umbau des in das Interstitium abgelagerten Eisens erfolgt, ist nicht bekannt. Auf jeden Fall muß das Eisen aus seiner Erzbindung herausgelöst und in die für das Serum transportfähige Form des zweiwertigen Eisens übergeführt werden. Man muß für diese Betrachtung die Fähigkeit des RHS, das phagocytierte Eisen tranportfähig zu machen, als möglich annehmen, was infolge der angeführten Literaturbeispiele und nach der deutlichen Erhöhung des Serumeisenspiegels bei den hier untersuchten Fällen auch zwanglos geschehen kann. Wie schnell und in welchem Maße der Umbau und Abtransport des Eisens erfolgt, hängt von der Reinigungsbereitschaft der Lunge und des RHS, sowie von der Dauer der Exposition ab.

Wenn man also annimmt, daß das Eisen in der Lunge transportfähig gemacht wird und mit Hilfe des Serums abtransportiert werden kann, so kann man durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse und ihre Auswertung zu folgender Vorstellung gelangen:

In den ersten Jahren der Exposition wird das aufgenommende Eisen in der Lunge abgelagert, zum Teil umgebaut und vom jungen, reaktionsbereiten Organismus aufgenommen und abtransportiert. Und zwar, wie anzunehmen ist, in die Eisenspeicher, die Leber und das Knochenmark an erster Stelle. Solange im Körper eine gewisse Eisennachfrage herrscht und die Eisendepots nicht gefüllt sind, ist keine nennenswerte Steigerung des Serumeisenspiegels zu erwarten. Dies ist bei den jungen Bergleuten, wie gezeigt wurde, auch nicht der Fall. Dem Eisenangebot steht in den Eisenspeichern eine entsprechende Nachfrage gegenüber und deshalb bleibt der Eisenspiegel im Serum normal.

Es wird dem erythropoetischen System sehr viel Eisen unter Umgehung der physiologischen Eisensperre angeboten und es reagiert, da es sich um jugendliche Organismen handelt, mit einer relativen Polyglobolie bei einem Färbeindex von 1,0, 100 HE Hämoglobin und 4,7 Mill. Erythrocyten je Kubikmillimeter, wie eine folgende Zusammenstellung zeigen wird.

In späteren Jahren der Exposition, wenn die Eisenspeicher eine normale Sättigung erreicht haben und eine Stauung im Eisenabstrom eingetreten ist, steigt der Serumeisenspiegel so lange an, bis die Exposition beendet ist. Dann erst fängt der Eisenspiegel wieder an, zur mittleren Norm abzusinken. Das Blutbild bleibt in sehr gutem Zustand, der zwar im Bereich der Norm liegt, aber sonst im allgemeinen nie recht erreicht wird.

Als ein weiterer Grund, warum der Serumeisenspiegel mit der Dauer der Exposition ansteigt, kann die Vorstellung dienen, daß es möglich ist, anfangs das in der Lunge anfallende Eisen eine Zeitlang zu speichern, bis ein gewisser Sättigungsgrad erreicht ist, und erst dann, wenn die Lunge förmlich überladen ist, der Abtransport des Eisens beginnt. Dies wird so lange der Fall sein, als ein weiterer Zustrom von außen erfolgt. Ist dann die Exposition beendet und hört somit der exogene Eisenzufluß auf, so wird auch der Serumeisenspiegel sich mit der Zeit wieder normalisieren, als Ausdruck dafür, daß eine weitere Eisenzufuhr unterbleibt und die Lunge nicht mehr gezwungen ist, ihr Zuviel an Eisen abzugeben.

Da das Serum nur Transportmittel und nicht Speicherorgan darstellt (HEILMEYER, LAURELL), muß angenommen werden, daß das über den Serumweg abgeführte Eisen in den physiologischen Eisenspeichern abgelagert wird, was sich bis zu einem gewissen Grad im Blutbild widerspiegelt.

Man kann also die Frage nach dem Verbleib des in den Alveolen abgelagerten Eisens folgendes sagen:

Das Eisen des in die Alveolen gelangten und durch die Staubzellen und Phagocyten des RHS der Lunge in den peribronchialen und perivasculären Lymphspalten abgelagerten Eisenerzstaubes *wird zu einem*

mehr oder weniger großen Teil auf biochemischem Weg in eine transportable Form übergeführt und mit Hilfe des Serums in den Kreislauf gebracht.

Es konnte gezeigt werden, daß ein Teil des in das Lungeninterstitium gelangten Eisens abtransportiert wird. Über den Weg, den das Eisen mit Hilfe des Serums geht, werden die Untersuchungen der Blutbilder im Vergleich zum Serumwert Aufschluß geben.

Blutbild und Serumeisen bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau

Es wurde schon angedeutet, daß bei den Eisenstaublungen, die mit oder ohne Erhöhung des Serumeisens einhergehen, eine Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobinwertes beobachtet werden kann. Dies ist eine Tatsache, die auch schon von einigen Autoren (Otto 1939, Ehrhardt und Güthert 1947) erwähnt wurde, ohne daß hierzu Stellung genommen wurde.

Die gleichzeitig festgestellte Erhöhung des Serumeisens berechtigt aber, zu dieser Beobachtung kritisch Stellung zu nehmen. Die aus Handbüchern und Lehrbüchern ersichtlichen Normalwerte von Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl im Blut stellen Normwerte dar, die im allgemeinen nicht erreicht werden und fast als die obere Grenze der üblichen Werte betrachtet werden dürfen. Die praktische Erfahrung der Kliniker läßt eine relativ große physiologische Schwankungsbreite zu, für Erythrocyten 4—5 Millionen je Kubikmillimeter und Hämoglobinwerte von 80—110 HE. Über das Verhältnis Blutbild-Serumeisen wurde bereits früher gesprochen.

Die pharmakologische Wirkung des Eisens als Reiz für eine gesteigerte Erythropoese ist schon lange bekannt, woraus sich ergibt, daß ein vermehrtes Eisenangebot im Serum Anlaß zu einer gesteigerten Erythropoese sein kann.

Die Wirkung des vermehrten Eisenangebots auf das erythropoetische System

In der folgenden Tabelle und Kurve werden die Blutbilder der 47 zur Untersuchung gekommenen Bergleute, deren Eisenspiegel im Serum fest-

Tabelle 6

Fe γ-%	(Norm)	76—101 γ-%	102—151 γ-%	152—197 γ-%	198—251 γ-%
Hb = HE	90—110	90,0	94,0	97,0	98,5
Ery in Mill.	5,0 (4,0)	4,55	4,45	4,63	4,60
FI	1,0	0,98	1,02	1,06	1,05

gestellt wurde, zusammengestellt. Die Blutbilder stammen aus dem Bayerischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin, (Dr. Schneider) und wurden parallel zu den Serumeisenuntersuchungen abgenommen und ausgewertet.

Das Hämoglobin und die Zahl der Erythrocyten liegen im Durchschnitt nicht höher als die in den Handbüchern angegebenen Werte (Tabelle 6), aber höher als sie bei ähnlichen Berufsgruppen zu liegen pflegen. Auch nach den praktischen Erfahrungen der Kliniken stellen sie mehr oder weniger Idealfälle dar, die im allgemeinen selten erreicht werden. (Persönliche Mitteilung von Dr. SCHNEIDER.)

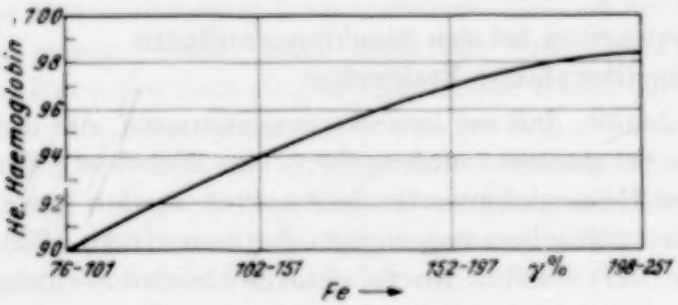

Abb. 3. Das Verhältnis von Hämoglobingehalt und Serumeisen

Hier jedoch ergeben sich Werte, die häufig an der oberen Grenze der Norm liegen oder sogar teilweise darüber. Es kommen Werte bis zu 113 HE Hämoglobin vor.

Auch die Erythrocytenzahlen gehen manchmal über 5 Millionen je Kubikmillimeter. Der Färbeindex bleibt durchschnittlich um 1,0 und in der normalen Streuung von $\pm 0{,}1$.

Nach Kurve Abb. 3 ist im einzelnen festzustellen, daß mit Zunahme des Serumeisenspiegels die Hb-Werte und Erythrocytenzahlen ansteigen, daß also durch das vermehrte Eisenangebot das erythropoetische System aktiver reagiert.

Der Serumeisengehalt in Beziehung zur Exposition, im Vergleich mit dem Blutbild

1. Gruppe: Junge aktive Arbeiter vor Erz (16 Fälle);
Ø Alter: 28 Jahre;
Ø Exposition: 6 Jahre;
ohne Lungenbefund.
Serumeisengehalt: 130 γ-%;
Hb: 100 HE;
Erythro: 4,7 Mill./mm³
FI.: 1,0.

2. Gruppe: Ältere aktive Arbeiter vor Erz (6 Fälle);
Ø Alter: 42 Jahre;
Ø Exposition: 24 Jahre;
Silikose 0 bis I.
Serumeisengehalt: 154 γ-%;
Hb: 91 HE;
Erythro: 4,6 Mill./mm³;
FI.: 1,0.

3. Gruppe: Reparaturhauer (15 Fälle);
Ø Alter: 54 Jahre;
Ø Exposition: vor Erz 27 Jahre;
Ø Exposition: nicht vor Erz 4 Jahre;
Silikose 0—I bis I.

Serumeisengehalt: 156 γ-%;
Hb: 93,2 HE;
Erythro: 4,24 Mill./mm³;
FI.: 1,0.

4. Gruppe: Über Tag beschäftigte Arbeiter (5 Fälle), Invalide (5 Fälle);
Ø Alter: 55 Jahre;
Ø Exposition: vor Erz 6 Jahre;
Ø Exposition: nicht vor Erz 5 Jahre.
Silikose I bis II.
Serumeisengehalt: 146 γ-%;
Hb: 96 HE;
Erythro: 4,5 Mill./mm³;
FI.: 1,05.

Beachtet man in der Zusammenstellung den *Serumeisenspiegel* zusammen mit dem *Blutbild* und vergleicht diese beiden Werte mit der *Expositionsdauer*, so kann man zu der Auffassung gelangen, daß der jugendliche Organismus mit dem anfallenden Eisen über den Serumweg seine Eisenspeicher auffüllt und damit auch einen starken Reiz auf das erythropoetische System ausübt, welches mit einer gesteigerten Erythropoese beantwortet wird. Der Serumeisenspiegel ist hierbei nicht erhöht, da dem Eisenangebot ein entsprechender Abfluß in das erythropoetische System gegenübersteht.

Bei den nun folgenden Gruppen von Bergleuten, die älter sind und auch eine längere Exposition hinter sich haben, ist dieses hohe Hämoglobin nicht mehr vorhanden; wenn man es aber mit dem durchschnittlichen Alter vergleicht, ist es doch sehr gut. Zu berücksichtigen ist, daß diese Leute in fortgeschrittenem Alter eine äußerst schwere Arbeit haben, die ihre Kräfte sehr in Anspruch nimmt, somit auch die Blutmauser gesteigert sein muß, wodurch auch eine leichte Anämie denkbar wäre, die bei anderen, ähnlichen Berufsgruppen, die aber nicht im Erzbergbau tätig sind, in mehr oder weniger starkem Maße vorhanden ist.

Tabelle 7

Exposition in Jahren	ø 6jährig	ø 25jährig	ø 26jährig und 5jährig über Tag
Fe %	130	155	146
Hb in HE	100,0	92,2	96,0
Ery in Mill.	4,7	4,5	4,5
Ø Alter	28jährig	48jährig	55jährig

Der Serumeisenspiegel dagegen ist gestiegen, die Eisendepots sind gesättigt und der Abtransport aus der Lunge ist in vollem Gange, aber das Serum bleibt mit einem Überschuß an Eisen beladen. Es wäre sogar denkbar, daß bei diesen Leuten die Blutmauser stärker ist als gewöhnlich.

Selbst die alten ehemaligen Bergleute, die bereits über Tag arbeiten oder schon invalidisiert sind, haben ein Blutbild, wie es ein jugendlicher Mensch nicht oft aufzuweisen hat. Wieder ein Zeichen dafür, daß immer noch ein erhöhtes Eisenangebot vorhanden ist, welches dazu benützt

wird, den Bluteisenbedarf zu decken, wenn selbst der Serumeisenspiegel nicht mehr sehr erhöht ist.

Da sich diese Vorgänge über Jahrzehnte hinziehen, spielt sich der Abtransport des Eisens in ein gesundes Gleichgewicht ein, und deshalb haben sich auch die Eisenwerte weitgehend normalisiert. Außerdem ist das Eisen ein physiologischer Stoff, und somit kann auch keine abnorme Reaktion erwartet werden.

Die Wirkung des vermehrten Eisenangebots durch das Serum auf das erythropoetische System

Es scheint, daß das durch die Staubzellen und Phagocyten in das Körperinnere gelangende Eisen, welches dann transportfähig gemacht und durch das Serum in den Kreislauf gebracht wird, den selben Effekt hat wie intravenös verabreichtes Eisen. Es ist dies Eisen, welches den physiologischen Eisenblock des Apoferritin-Ferritin-Systems anscheinend umgeht.

Es handelt sich bei der *Eisenerzstaubinhalation um eine vom Körper nicht kontrollierbare Eisenzufuhr.*

Das auf diesem Wege eingebrachte Eisen wirkt als Reiz auf das erythropoetische System und so findet mit zunehmendem Eisenangebot eine Zunahme der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte statt. Der Färbeindex bleibt dabei normal, was auf eine normale Erythropoese schließen läßt. Man könnte diskutieren, ob es sich bei den Erzbergleuten, die zum Teil einen Pneumokoniosebefund haben, nicht um eine relative kompensatorische Polyglobulie handelt, durch die verringerte Atemoberfläche der Staublunge. Die Erfahrung zeigt aber, daß die reinen Silikosekranken auch nicht mehr als durchschnittlich 85—90% Hb besitzen, was also ebenfalls im Bereich der Norm liegt (persönliche Mitteilung Dr. SCHNEIDER). Es kann sich also bei diesen untersuchten Fällen nicht um eine kompensatorische Polyglobulie handeln.

Da der männliche Organismus einen weitgehend autarken Eisenstoffwechsel hat, wird eine gesteigerte Erythropoese allein nicht ausreichen, das ständig eingebrachte Eisen zu verwerten, da das bei der Blutmauersung freiwerdende Eisen dem Körper ja auch wieder weitgehend zur Verfügung steht. Es wird also letzten Endes doch so sein, daß das durch den Staub in den Körper gelangte Eisen gespeichert wird.

Auf Grund dieser Untersuchungen kann man zu der Annahme gelangen, daß das Eisen nicht nur in der Lunge, sondern auch in den physiologischen Eisendepots abgelagert wird.

In welchem Maße dies möglich ist, ergäbe eine quantitative Eisenbestimmung der einzelnen Organe bei Siderose oder bei Sidero-Silikose, wie es GERSTEL (1940) für die Lunge durchgeführt hat und dabei fest-

stellen konnte, daß die Lunge von Erzbergleuten bei weitem mehr Eisen enthalten kann, als normalerweise im gesamten Organismus vorhanden ist.

Serumeisen- und röntgenologischer Lungenbefund

Die röntgenologischen Lungenbefunde der zur Untersuchung gelangenden Bergleute stammen aus Reihenuntersuchungen der Bergbauberufsgenossenschaft Bochum aus dem Jahre 1953.

Die Einstufung der Befunde erfolgte nach den früher üblichen Silikosestadien I, II und III. Hierbei sei jedoch bemerkt, daß diese Stadieneinteilung in Anlehnung an die reine Silikose nach rein röntgenologischen, also optischen Gesichtspunkten vorgenommen wird. Ob und in welchem Maße es sich dabei um eine echte Silikose handelt, oder ob es sich um irgendeine Art von Mischstaub-Pneumokoniose handelt, geht daraus nicht hervor. Hierzu ist dann Anamnese, Staubanalyse usw. erforderlich. Wenn also in den Lungenbefunden der Erzbergleute von Silikosestadien I, II oder III die Rede ist, so ist dies mit dem Vorbehalt zu werten, daß der Ausdruck „Silikose" mehr deskriptiven Charakter besitzt, also gleichsam als: „*wie* eine Silikose I., II., oder III. Grades" zu betrachten ist.

Tabelle 8

„Silikose"-Grad	Serumeisen μ-%	Fälle
0	130	16
0—I bis I	150,5	16
I	167,5	12
(II—III	130	3)[1]

[1] Nicht verwertbar, da die Bergleute bereits zu lange invalidisiert sind und wegen der geringen Zahl den anderen nicht gegenüberstellbar sind.

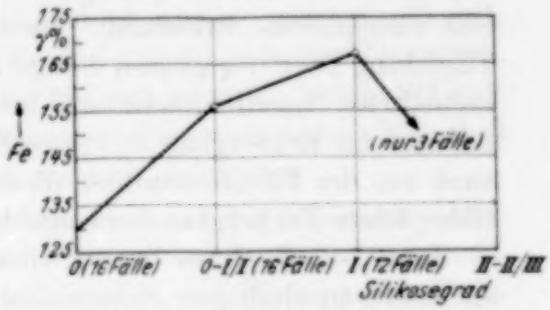

Abb. 4. Lungenbefund und Serumeisengehalt

Es soll nun der Lungenbefund im Röntgenbild dem Serumeisengehalt gegenübergestellt werden, um zu sehen, ob eine Parallele zu finden ist. Man wird versuchen, an Hand der Serumeisenbefunde einen Schluß auf die Art der röntgenologisch faßbaren Pneumokoniose zu ziehen. Die Befunde der folgenden Tabelle 8 und der Abb. 4 stammen aus den Untersuchungsprotokollen bzw. aus den Unterlagen der Bergbauberufsgenossenschaft.

Wie die Tabellen (vgl. auch Untersuchungsprotokoll) zeigen, läßt sich eine deutliche Parallelität zwischen dem Röntgenbefund und dem Serumeisengehalt feststellen, und zwar *nimmt der Eisengehalt des Serums im statistischen Durchschnitt mit zunehmendem Pneumokoniosebefund zu.*

Im einzelnen stellt sich dies folgendermaßen dar:

Wenn noch keine Anzeichen einer Staublungenveränderung zu sehen sind, so ist auch der Serumeisenspiegel im Bereich der Norm. Sobald röntgenologisch ein Befund im Sinne einer „Silikose 0 bis I", einer wahrscheinlichen beginnenden leichten Staublunge zu erheben ist, ist auch der Serumeisenspiegel erhöht. Der Röntgenbefund allein gibt keine Auskunft über Zusammensetzung und Prognose der beginnenden Pneumokoniose. Neben der Staubanalyse könnte allerdings jetzt auch die Erhöhung des Serumeisenspiegels in Richtung auf eine Erzstaublunge hindeuten, zwar nicht im Einzelfall, sondern nur auf Grund der durch die Statistik gefundenen Erhöhung.

Wird röntgenologisch das Bild einer „Silikose I", also einer bestehenden „leichten Silikose", diagnostiziert, zeigt auch der Serumeisenwert eine zunehmende Erhöhung. Dieses Bild einer feinst- bis feinfleckigen Tüpfelung über der ganzen Lunge und einem dichten Maschenwerk mit vermehrter Streifenzeichnung bedarf nach den Erfahrungen vieler Autoren im Erzbergbau zu seiner Entstehung mindestens 10 Jahre, was auch aus der Berufsanamnese dieser hier untersuchten Erzbergleute im Oberpfälzer Erzbergbau hervorgeht.

Jetzt ist allerdings bereits anzunehmen, daß die wenigen Prozente an kieselsäurehaltigen Substanzen, die über diese langen Jahre hin immer mitinhaliert werden, am Zustandekommen dieses Befundes auch mitbeteiligt sind. Man kann also von einer *Sidero-Silikose* sprechen.

Eine, wenn auch nicht reine Siderose kann man höchstens zu der Zeit annehmen, in der eben röntgenologische Veränderungen sichtbar werden. *Der erhöhte Serumeisenspiegel spricht keinesfalls gegen eine Mitbeteiligung kieselsäurehaltiger Substanzen am Zustandekommen des Röntgenbefundes.*

Während das Eisen durch den Säftestrom in mehr oder weniger kleinen Mengen ständig abtransportiert wird, bleiben die silicathaltigen Staubanteile von Anfang an liegen, so daß man *annehmen* kann, *daß* sich das *Verhältnis des inerten Staubes zu dem des Silicatstaubes im Laufe der Exposition immer mehr zugunsten des Silicatstaubes verschiebt*, so daß zum Schluß, wenn der Bergmann aus dem Arbeitsprozeß genommen wird, zwar noch weiterhin Eisen über den Serumweg abgeführt wird, aber die bis dahin entstandene Pneumokoniose wahrscheinlich doch nicht mehr ganz reversibel ist.

Solange noch Eisen für den Säftestrom zugängig ist, wird es noch bis zu einem gewissen Grad abtransportiert werden.

Die Tatsache, daß fast nur „Silikose I" zur Beobachtung kommt, liegt nicht allein darin begründet, daß der entstehende Staub auf Grund seiner mineralogischen Zusammensetzung relativ inert ist, sondern auch darin, daß wegen des herrschenden Grubenwetters viele Jahre zur Entstehung einer Pneumokoniose nötig sind.

Die sich im Laufe der Jahre herausstellenden subjektiven Beschwerden und klinischen Befunde könnten einmal auf der allmählichen Ausbildung einer Sidero-Silikose mit ihrer, allerdings geringen Progredienz beruhen und zum anderen auf der Ansammlung von relativ inertem Staub in den Lymphspalten des Lungengewebes, welches zu einer Erhöhung des Widerstandes im kleinen Kreislauf und damit zur Kurzatmigkeit und zu Beschwerden von seiten des Herzens führen könnten, zumal die Bergleute auch bereits ein höheres Alter erreicht haben.

Auf die Frage des möglichen Zusammenhanges zwischen Lungenbefund und Serumeisenwert läßt sich abschließend folgendes sagen: Eine Parallelität zwischen zunehmendem Lungenbefund und zunehmenden Serumeisenwerten besteht, jedoch sind sie nicht direkt miteinander in Verbindung zu bringen. Es sind allerdings beides Tatsachen, die durch ein und denselben Vorgang bedingt werden. Beide Befunde sind lediglich Ausdruck für eine zunehmende Pneumokoniose. Man darf aber nicht mit dem einen Befund den anderen mißdeuten.

Der Serumeisenbefund ist lediglich Ausdruck für den teilweisen Abbau des in der Lunge deponierten Eisens, während der Lungenbefund unabhängig davon seine Bedeutung für die Diagnose und Wertung der Staublunge beibehält.

Die bestehende Parallelität weist lediglich darauf hin, daß beim Zustandekommen des röntgenologischen Befundes das Eisen eine maßgebliche Rolle spielt. Daß nebenbei Silicate mit an dem pneumokoniotischen Prozeß beteiligt sind, kann aber dadurch nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse und ihre Bedeutung

Es kamen insgesamt 47 Bergleute aller Altersstufen von 18—64 Jahren des oberpfälzischen Erzbergbaues zur Untersuchung.

Die wegen der Silikosegefährdung angefertigten *Röntgenaufnahmen der Lungen* ergaben im allgemeinen nur das Bild einer „beginnenden leichten Staublunge" oder einer „leichten Staublunge". Bis zum Zustandekommen dieser Befunde mußten die Leute aber mindestens 10 Jahre im Erzbergbau beschäftigt sein.

Das *Blutbild* der Bergleute war sehr gut, es fanden sich Hämoglobinwerte von durchschnittlich 95,2 HE und Erythrocytenwerte von durchschnittlich 4,5 Millionen je Kubikmillimeter, bei einem Färbeindex von 1,0 ($\pm$ 0,1).

Der *Serumeisengehalt* sämtlicher Bergleute wurde nach der Methode von HEILMEYER bestimmt und es fand sich eine *Erhöhung des Serumeisenwertes von normal durchschnittlich 127 γ-% auf durchschnittlich 160 γ-%*.

Die gefundenen Serumeisenwerte wurden nach *Alter*, *Expositionsdauer* und *Lungenbefund* differenziert, und es zeigte sich, daß *mit zunehmender Expositionsdauer und zunehmendem Lungenbefund der Serumeisenspiegel ansteigt und nach Beendigung der Exposition bei Weiterbestehen des Lungenbefundes wieder in den Bereich der Norm zurückgeht. Es werden dabei bei der längsten Expositionsdauer und leichter Staublungenveränderung (I. Grad) Durchschnittswerte von 170 γ-% Eisen im Serum gefunden.*

Diese Resultate wurden in bezug auf ihre Bedeutung für den *Eisenstoffwechsel*, die *Pathologie der Pneumokoniosen* im Erzbergbau, und die *Differentialdiagnose der Pneumokoniosen* im Erzbergbau ausgewertet.

Literatur

Der Eisenstoffwechsel und das Serumeisen

Fowweather: The determination of iron in blood plasma. Biochemic. J. **28**, 1160—1164 (1934). — Goidsenhoven, Hoet et Lederer: Serumeisenmittelwerte. Rev. belge Sci. med. **10**, 117 (1938). — Granik: Ferritin. J. of Biol. Chem. **164**, 737 (1946). — Heilmeyer, L., u. K. Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1937. — Heilmeyer, L., G. Stüwe u. W. Kleiderling: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung für das Krankheitsgeschehen. Jena: Gustav Fischer 1941. — Die Eisentherapie und ihre Grundlagen. Jena: Gustav Fischer 1942. — Blut und Blutkrankheiten. In Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von Schwiegk u. Jores. Berlin: Springer 1951. — Hemmeler, G.: Helvet. med. Acta **11**, 20 (1940). Holmberg u. Laurell: Acta physiol. scand. (Stockh.) **10**, 307 (1945). — Laurell: Acta physiol. scand. (Stockh.) **14**, Suppl., 46 (1947). — Locke, A. Main and W. Rossbach: The coppar and non-haemoglobicous iron contents of the blood serum in disease. J. Clin. Invest. **11**, 527 (1932). — Moore, C. V.: Iron metabolism and hypochromic anemia. Gould Research Foundation, Cincinatti, 1947. — Schade, and Caroline: Science (Lancaster, Pa.) **109**, 340 (1946). — Skoge, O.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Diss. Oslo 1937. — Surgenor and Koechlin: Über metallbindendes Globulin im Plasma des Menschen. J. Clin. Invest. **27**, 344 (1948). — Vahlquist, E.: Das Serumeisen. Acta paediatr. scand. (Stockh.) **28**, Suppl. 5 (1931). — Vannotti, F.: Helvet. Aeta med. **4**, 755 (1937). — *Zeiss-Werke:* Gebrauchsanweisung für das Photometer ELKO II. 1953.

Die Pneumokoniosen

Bentzen, T.: A case of "acute siderosis". Acta radiol. (Stockh.) **14**, 344 (1933). Biasi, W. di: Die Siderosilikosis im Erzbergbau. Beitr. Silikoseforsch. **1952**. — Bohrold, M. G.: Pulmonary siderosis, two cases with reticuloendothelial siderosis. Ind. Hyg. **4**, 91 (1931). — Bruce, C.: Silikose als Berufskrankheit in Schweden, eine klinische und gewerbemedizinische Studie. Acta med. scand. (Stockh.) **110**, Suppl., 129, 383 (1942). — Craw, J.: The control and dissemination of silicosis in the westcoast iron ore industry. Brit. J. Med. **1947**, 30—47. — Dechoux: La pneumoconiose des mineurs de fer du bassin de la Lorraine. Nancy: Thomas 1954. — Doig and McLaughlin: Clearing of X-ray shaddows in welders siderosis. Lancet **1948 II**, 789—791. — Dressen, Britton and Page: Silicosis and other health problems of metal miners. Amer. J. Publ. Health **32**, 142—150 (1942). — Entin, W.: Über die Pneumokoniose. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 19—30 (1915/16). —

Enzer, E., and C. Sander: Chronic lung changes in electric welders. J. Ind. Hyg. **20**, 333—350 (1938). — Ehrhardt, W., u. H. Güthert: Die Ockerstaublunge. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1947. — Gardener, J. E.: The pathology and roentgenografical manifestation of pneumoconiosis. J. Amer. Med. Assoc. **144**, 535—545 (1940). — Gerstei, G.: Systematische Untersuchungen an Staublungen. Arch. Gewerbepath. **10**, 616 (1950). — Haubrich: Über die Röntgencharakteristik der Silikose nach Staubberufen. Fortschr. Röntgenstr. **74**, 885—408 (1950). — Heim de Balsac, F., et A. Feil: Poussière hygiène dans les mines de fer, la sidèrose des mineurs et ses charactères. Presse méd. **42**, 11 (1934). — Humperdinck: Eisenstaublungen. Dtsch. med. Wschr. **1942**, 16. — Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. I/IV, S. 1—634. Jena: Gustav Fischer 1935. — Klosterkötter u. Pfefferkorn: Unterscheidungsmöglichkeiten von Frühstadien der Pneumokoniosen. Medizinische **21**, 1203 (1952). — Langguth, G.: Über die Siderosis pulmonum. Dtsch. Arch. klin. Med. **55**, (1895). — McLaughlin, Harding and Barrie: Ironoxyd dust and the lung of silverfinishers. Lancet **1945 I**, 337—341. — Merkel: ZweiFälle von Siderosis pulmonum. Dtsch. Arch. klin. Med. **6**, 613 (1869). — Naeslund, C.: Die Neigung zur Silikose unter den Arbeitern der Eisengruben. J. Ind. Hyg. Toxic. **20**, 6, 435 (1938). — Otto, H.: Ockerstaublungen. Arch. Gewerbepath. **9**, 4 (1939). — Pendergrass, E., and B. Leopold: Benign pneumoconiosis. J. Amer. Med. Assoc. **127**, 701 (1945). — Scheid, K. F.: Über exogene und endogene Eisenablagerungen in der Lunge. Beitr. path. Anat. **88**, 224—240 (1931). — Schinz, Baensch, Friedel u. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 5. Aufl., Bd. III: Innere Organe, S. 1921—2966. Stuttgart: Georg Thieme 1950. — Steward and Faulds: The pulmonary fibrosis of haematitminers. J. of Path. **39**, 233—253. — Symanski, H.: Beitrag zur gewerblichen Lungensiderose. Münch. med. Wschr. **1954**, 243. — Die Pneumokoniose im Erzbergbau, Siderose oder Silikose? Arch. Gewerbepath. **13**, 702ff. (1955). — Tolot: Sidèrose pulmonaire. Arch. Mal. Profess. **11**, 294 (1950). — Worth-Schiller: Die Pneumokoniosen. 1954. — Zenker: Staubinhalationskrankheiten der Lunge. Dtsch. Arch. klin. Med. **2**, 116 (1867).

Dr. Hans-Jochen Diesfeld, Starnberg a. See, Leopoldstr. 6

Autorenverzeichnis des 15. Bandes

Antweiler, H. s. Siehoff, F. S. 158

Appuhn, E., und H. Goldeck, Früh- und Spätschäden der Blutbildung durch Benzol und seine Homologen. S. 399

Baader, E. W., Ludwig Teleky 85 Jahre. S. 539

Bauer, H., A. Bischoff, J. Hansen und R. Magun, Loa Loa Filariosis mit cerebralen Komplikationen als Berufskrankheit. S. 429

Bischoff, A. s. Bauer, H., J. Hansen und R. Magun. S. 429

Bister, F. s. Klavis, G., und H. Köhler. S. 355

Brunner, H. E., und J. R. Rüttner, Die Gewebsreaktion auf Thoriumdioxyd im Peritonealtest. S. 236

Carstens, M., Die asthmatischen Reaktionen der Bergleute. S. 45

— Zur Frage der Kausalität von Emphysem und Bronchitis der Bergleute. S. 285

Carvallio Cancella, L. de s. Silva Horta, J. da. S. 319

Chvapil, M., Der Einfluß von Unterernährung sowie von Diäten verschiedener Zusammensetzung auf die in der Rattenlunge und -leber enthaltene Menge von Skleroproteinen bei experimenteller Silikose. S. 377

Diesfeld, H.-J., Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau. S. 611

Ehrhardt, W., und F. Leicher, Über sogenannte Lungensteine bei Silikosekranken. S. 1

Einbrodt, H.-J., und G. Worth, Staubanalysen im Sputum von Nichtbergleuten und Bergarbeitern mit und ohne Silikose. S. 119

Florange, W., Untersuchungen über den Einfluß der Hyaluronidase auf die experimentelle Rattensilikose. S. 127

Franke, E., und K. D. Lundgren, Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen. S. 186

Frýdl, Z. s. Michalová, C. S. 553

Gärtner, H., und W. Rotter, Untersuchungen an einem Fall von Silikose mit sehr kurzer Exposition und besonders chronischem Verlauf. S. 137

Gasthaus, L., s Worth, G., E. Schürmeyer und E. Schiller. S. 91

— s. Worth, G., H. Valentin und H. Hoffmann. S. 473

Goldeck, H. s. Appuhn, E. S. 399

Hansen, J. s. Bauer, H., A. Bischoff und R. Magun. S. 429

Hoffmann, H. s. Worth, G., H. Valentin und L. Gasthaus. S. 473

Holeyšovská, H. s. Souček, B., und Z. Mádlo. S. 531

Horváth, M., und C. Michalová, Veränderungen des EEG bei experimenteller Exposition in Schwefelkohlenstoff im Lichte der Lehre Wedenskys von der Parabiose. S. 131

Hübner, O., und G. Müller, Mineralogische und physikalisch-chemische Untersuchungen an einer Talk-Staublunge und an Talk-Hautgranulomen. S. 440

Jungk, G., Leptospireninfektionen bei Kanalarbeitern. S. 565

Klavis, G., H. Köhler und F. Bister, Die Ursachen der Thomasschlackenpneumonie unter besonderer Berücksichtigung der vanadin- und manganhaltigen Schlackenbestandteile. II. Mitteilung. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Mangan und anderen Komponenten der Thomasschlacke. S. 355

Köhler, H. s. Klavis, G., und F. Bister. S. 355

Leicher, F. s. Ehrhardt, W. S. 1

Lélek, I., und L. Magos, Röntgenuntersuchung der Knochen und Gelenke von Stahlgußputzern. S. 77

Lund, O.-E., Histologische Befunde bei experimentellen, akuten Kohlenoxydvergiftungen. (Eine Untersuchung an pervitinbehandelten Rhesusaffen.) S. 96

Lundgren, K. D. s. Franke, E. S. 186

Mádlo, Z. s. Souček, B. und H. Holeyšovská. S. 531

Magos, L. s. Lélek, I. S. 77

Magun, R. s. Bauer, H., A. Bischoff und J. Hansen. S. 429

Massmann, W., und K. Pilgrim, Über die Wirkung von Polyamidstäuben auf Ratten nach intratrachealer und peroraler Zufuhr. S. 110

— — Das Verhalten des Lungengewebes nach intratrachealer Injektion von Mangan-IV-Oxyd und Chrom-III-Oxyd. S. 203

Menschick, H., Akute Inhalationsvergiftungen mit symmetrischem Dichloräthan. S. 241

Michalová, C., und Z. Frýdl, Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und einiger humoraler Faktoren nach parenteraler Intoxikation des Kaninchens mit Schwefelkohlenstoff. S. 553

— s. Horváth, M. S. 131

Minden, H., und H. Opitz, Bleiexposition und Bleiintoxikation. S. 230

Müller, G. s. Hübner, O. S. 440

Nebelung, W., Akute Vergiftung mit Dimethylsulfat. S. 581

Opitz, H. s. Minden, H. S. 230

Otto, H., und F. Winter, Zur Frage der Silikosegefährdung von Porzellanunterglasurmalern. S. 586

Pilgrim, K. s. Massmann, W. S. 110 u. 203

Podhragyai, L. s. Sziza, M. S. 447

Rechenberg, H. K. v., Schwefelkohlenstoffvergiftung und das sulfocarbotoxische vasculäre Spätsyndrom. S. 487

Rotter, W. s. Gärtner, H. S. 137

Rüttner, J. R. s. Brunner, H. E. S. 236

Savilathi, M., Mehr als 100 Vergiftungsfälle durch Benzol in einer Schuhfabrik. Beobachtungen über hämatologische Symptome und Krankheitsverlauf während eines Jahres. S. 147

Schiller, E. s. Worth, G. S. 597

— s. Worth, G., E. Schürmeyer und L. Gasthaus. S. 91

Schmid, E., Die Augenhornhauterkrankung der Möbelpolierer. S. 37

Schürmeyer, E. s. Worth, G., L. Gasthaus und E. Schiller. S. 91

Schwarz, F., Heinrich Zangger (1874 bis 1957). S. 1

Siehoff, F., und H. Antweiler, Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Poly-Kieselsäuren unterschiedlichen Polymerisationsgrades. Untersuchungen zur Silikosepathogenese. S. 158

Silva Horta, J. da, und L. de Carvallio Cancella, Experimentelle Korkstaubkoniose. Experimentelle Suberose. S. 319

Souček, B., Z. Mádlo und H. Holeyšovská, Der Einfluß von Schwefelkohlenstoff auf proteolytische Enzyme S. 531

Srbová, J., und J. Teisinger, Über die Resorption des Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure bei der peroralen Verabreichung zur Therapie der Bleivergiftung. S. 571

Stein †, W., Über den Wirkungsmechanismus chronisch-inhalativer Nitroglykoleinwirkung. S. 19

Sziza, M., und L. Podhragyai, Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen. S. 447

Teisinger, J. s. Srbová, J. S. 572

Valentin, H. s. Worth, G., L. Gasthaus und H. Hoffmann. S. 473

Voutilainen, A., Die direkte Röntgenvergrößerungsaufnahme bei der Untersuchung von Lungenfibrose und -stase. S. 303

Vyskočil, J., Neurohumorale Regulationen bei der akuten und chronischen Kohlenoxydvergiftung. S. 457

Warmbt, W., Untersuchungen zum Betriebsklima unter besonderer Berücksichtigung der meteorologischen Probleme. S. 265

Weiss, F., Tödliche orale Vergiftungen durch Dichloräthan. S. 253

Weist, H. J., Toxischer Parkinsonismus mit Quarelli-Syndrom und cardiovasculären Schädigungen nach chronischer Schwefelkohlenstoff-Intoxikation. S. 542

Wende, E., Pneumokoniose bei Baryt- und Lithoponearbeitern. S. 171

Winter, F. s. Otto, H. S. 586

Wohnlich, H., Beitrag zur Toxicität des Phosphors, chemische und tierexperimentelle Untersuchungen. S. 213

Worth, G., und E. Schiller, Wirkt Koksstaub gesundheitsschädigend? S. 597

— E. Schürmeyer, L. Gasthaus und E. Schiller, Atemwiderstandsmessungen vor und nach Staubinhalation. S. 91

— H. Valentin, L. Gasthaus und H. Hoffnman, Zur Frage von Bronchialspasmen bei Silikose, Emphysem und chronischer Bronchitis und deren Beeinflussung durch Aerosolinhalation. S. 473

— s. Einbrodt, H.-J. S. 119

Zobel, H., Beitrag zum berufsbedingten metastasierenden Röntgen-Carcinom. S. 391

— Berichtigung. S. 538